

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean ROSSI

Né à Calvi (Corse), le 5 février 1906
Elève du Service de Santé militaire
Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

ROLE DU STREPTOCOQUE

DANS

LA SCARLATINE

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean ROSSI

Né à Calvi (Corse), le 5 février 1906
Elève du Service de Santé militaire
Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

ROLE DU STREPTOCOQUE

DANS

LA SCARLATINE

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeurs sans chaire	BRANCA.
	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCCQ . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZEEOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (F.). Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHTER. . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.
LE LORIER, . Clinique Obstétricale.

MM.

LERI. . . . Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
PROUST . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY. Stomatologie.
CHAILLEY-BERT. Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR MARIE

A MON PÈRE

*Dont la vie, toute de labeur et de
dévouement, sera toujours pour moi
le meilleur des exemples.*

A MA MÈRE CHÉRIE

Si bonne et si tendre.

*Témoignage de mon immense
amour.*

A MA TANTE BIEN-AIMÉE ANNA

Une seconde mère.

A MES SŒURS, A MES FRÈRES

A MON BEAU-FRÈRE

A MON NEVEU

A MES ONCLES F., A.-T., J. COLOMBONI

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

*Qu'il trouve ici l'expression de mes
sentiments respectueux et de ma
profonde admiration.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL SACQUEPÉE

Directeur de Laboratoire des recherches de bactériologie
et de sérothérapie de l'Armée.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT M. LIÉGEOIS

Attaché au Laboratoire des recherches de bactériologie
et de sérothérapie de l'Armée.

*Qui m'a suggéré l'idée de ce travail
et a mis toute sa bienveillance et sa
haute compétence au service de sa
réalisation.*

*Témoignage de vive reconnais-
sance.*

A MES JUGES

A MES MAÎTRES DU VAL-DE-GRAVE

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE ANNEXE DE MÉDECINE NAVALE DE TOULON

MM. les Docteurs :

BAIXE, professeur de Physiologie et d'Histologie.

FOURNIER, professeur de Séméiologie.

DALGER, professeur d'Anatomie.

PERVES, prosecteur.

A MES MAITRES

DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stage :

Monsieur le Professeur GILBERT (*in memoriam*).

Monsieur le Professeur MARFAN.

Externat :

MM. les Docteurs :

VEAU, chirurgien de l'hospice des Enfants-Assistés.

MARTIN, chirurgien des hôpitaux.

LAMY, assistant d'orthopédie à l'hospice des
Enfants-Assistés.

CHEVRIER, chirurgien de la Pitié.

DESPLAS, chirurgien des hôpitaux.

MICHEL, médecin de l'hôpital Tenon.

A MADemoiselle S. GUERY

Interne des Hôpitaux de Paris.

*En remerciement pour tout ce qu'ils
m'ont appris.*

A MES CAMARADES DU VAL-DE-GRACE

A MES AMIS, ET EN PARTICULIER

AU D^r HENRI SAKON, AU D^r GEORGES VALLADE,
A CHARLES TIBERI.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
ROLE DU STREPTOCOQUE
DANS
LA SCARLATINE

HISTORIQUE. INTRODUCTION

La scarlatine avait toujours frappé les observateurs par son caractère de maladie épidémique et contagieuse et l'idée est vite née dans l'esprit des médecins d'un « miasme » émané des personnes atteintes et transmettant l'infection non seulement à l'entourage des malades mais aussi à des personnes éloignées d'eux. De quelle nature était ce miasme ? A la naissance de la bactériologie les médecins espérèrent trouver dans cette science la réponse à cette question et les recherches furent orientées dans ce sens. Certains d'entre eux recherchent dans le sang l'agent responsable de cette maladie générale. Hallier en 1869 y découvrit un streptocoque. D'autres, Seltz en 1872, Pohl Pincus en 1883 ayant remarqué que la maladie pouvait être transmise par les squames épidermiques examinèrent ces squames et y découvrirent également des microcoques ainsi d'ailleurs qu'au niveau des diverses

lésions compliquant la scarlatine ; fausses membranes de l'angine ; viscères dans les cas mortels.

Les travaux les plus intéressants à cette époque furent ceux que suscita à Klein la constatation d'une épidémie de scarlatine chez les habitants d'une ferme, coïncidant avec une affection spéciale des vaches, caractérisée par de la température, un catarre occulo-nasal, des pustules sur les pis, une coloration spéciale à l'intérieur des cuisses et sur le cou, suivie au bout d'une quinzaine de jours de desquamation et chute des poils. Klein, inoculant le liquide des pustules à quatre veaux sains, reproduisit chez ceux-ci des pustules identiques. Il découvrit, en outre, dans le liquide de ces pustules des cocci en chaînettes, retrouvés également dans le poumon et le foie des animaux inoculés et de ceux qui présentaient spontanément la maladie. Examinant ensuite le sang de scarlatineux en pleine période d'état il y met en évidence un streptocoque semblable aux cocci des vaches de la ferme ; il le considéra comme l'agent spécifique de la scarlatine.

Jameson et Edington trouvèrent dans le sang et sur la peau des scarlatines avec d'autres bactéries, un bacille qu'ils considérèrent comme l'agent étiologique de la maladie (*bacillus scarlatinoe*) un diplocoque et enfin un streptocoque semblable à celui décrit par Klein. La présence du bacille en question fut reconnue comme accidentelle par Longhurst et Smith.

La théorie de Klein cependant semblait être plus solide. Mais Duclaux lui opposa, d'une part, le caractère différent des éruptions chez l'homme et chez la vache, et, d'autre part, l'observation d'un vacher qui après avoir souillé un de ses doigts, blessé, au contact des mamelles d'une vache malade contracta non pas une scarlatine, mais une éruption semblable à celle des animaux. La maladie des vaches, en question, fut d'ailleurs reconnue au cours d'une seconde épidémie comme étant le cow-pox de Jenner. La théorie de Klein fut abandonnée.

En 1891, Pfeiffer considère la scarlatine comme une maladie à protozoaires, il s'agissait en réalité d'inclusions, dans les leucocytes ou les cellules épithéliales, simulant l'aspect de protozoaires.

En 1895, André Bergé, dans sa thèse qui fait époque, conclut de ses recherches : « 1° La scarlatine « est une infection locale des amygdales. Il y a lieu « d'admettre que l'éruption scarlatineuse (exanthème « et énanthème) est le résultat d'une action toxique « érythrogène exercée par les poisons microbiens « sécrétés au niveau des amygdales infectées.

« 2° Un ensemble très important d'arguments « divers militent en faveur de cette opinion que « l'agent pathogène de la scarlatine est le strepto- « coque dans l'une de ces modalités virulentes ».

Plus tard les travaux de Savchenko, Gabrichewski, Nikitin aboutissent aux mêmes conclusions. On peut citer également en faveur de cette opinion les conclusions de Marmorek, de Moser, de Pirquet

étudiant l'action agglutinante des sérums expérimentaux et leur action thérapeutique, et celles de Foix et de Mallein qui découvrent une réaction du complément positive entre les streptocoques et les sérums des scarlatineux.

En 1915, Schultz et Charlton apportent quelque lumière à ce vaste problème en suggérant l'idée de l'existence d'une toxine soluble responsable de l'exanthème scarlatineux.

Cependant que les résultats d'un certain nombre d'auteurs (Sommerfield-Liverato, Dopter, Besredka) sont défavorables au rôle du streptocoque, Tunicleff-Dochez, Gardon démontrent que les streptocoques de la scarlatine forment un groupe univoque spécial caractérisé par les propriétés tant agglutinantes que préventives des sérums spécifiques.

Enfin, dès 1923, G. et G. H. Dick, en Amérique, reprennent l'étude de l'étiologie streptococcique de la scarlatine sur des données en partie nouvelles et basent la preuve de cette étiologie sur des arguments sérieux que l'on peut grouper sous quelques chefs principaux :

1^o Présence de streptocoques hémolytiques en abondance dans la gorge des scarlatineux dès les premiers jours de la maladie ;

2^o Emission par ce streptocoque d'une « toxine diffusible » qui posséderait les propriétés suivantes :

a) Injectée dans le derme, elle détermine de la rougeur et de l'œdème chez un sujet qui ne serait pas immunisé contre la scarlatine et aucune réac-

tion chez un sujet guéri ou convalescent (Réaction de Dick).

b) Elle serait douée du pouvoir de reproduire chez l'homme un syndrome clinique très semblable à la scarlatine ;

c) Diluée, elle pourrait vacciner contre la scarlatine (vaccinothérapie) .

d) Injectée au cheval, elle pourrait servir à la préparation d'un sérum antitoxique qui aurait des propriétés thérapeutiques et qui éteindrait mieux qu'aucune substance organique connue l'exanthème scarlatineux ;

3° L'agglutination du streptocoque hémolytique en question par du sérum de convalescents de scarlatine.

Dans ce modeste travail, nous ne nous sommes pas assigné la tâche d'exposer dans son ensemble la question des rapports du streptocoque avec la scarlatine, mais uniquement de passer en revue certains chapitres de la théorie américaine et les principales critiques qui s'y rattachent :

1° Problèmes posés par la réaction de Dick ;

2° Etude de la séro-agglutination ;

3° Etude de la sérothérapie de la scarlatine.

Nous verrons comment divers auteurs ont interprété les conclusions de leurs travaux sur ces points, quant au rôle du streptocoque dans la scarlatine et les applications pratiques qu'on peut en tirer.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE SUR LA TOXINE STREPTOCOCCIQUE SCARLATINEUSE RÉACTION DE DICK

Ayant préparé par un procédé que nous résumons ci-dessous, la toxine soluble sécrétée par le streptocoque hémolytique isolé de la gorge d'un scarlatineux, les Dick s'en servirent pour l'étude d'une intradermo-réaction du même type que la réaction de Shick pour la diphtérie. Elle est connue sous le nom de « réaction de Dick ».

D'une importance considérable, elle a été étudiée, après les auteurs américains par une foule d'autres médecins, non seulement dans le but d'éclaircir le problème de l'étiologie de la scarlatine, mais encore pour discuter de sa valeur comme test d'immunité ou de réceptivité vis-à-vis de cette maladie et dans un but de diagnostic des cas difficiles.

Avant de passer en revue quelques-uns de ces différents travaux et les conclusions qu'ils formulent sur la valeur de la réaction de Dick, voyons quelques notions préliminaires.

1^o Préparation de la toxine

Le procédé employé par les auteurs américains, est, en résumé, le suivant : ils cultivent le streptocoque hémolytique isolé de la gorge d'un scarlatineux en bouillon au sang de cheval à 5 % pendant 5 à 6 jours. Ils ajoutent 0,5 % d'acide phénique, laissent décanter et filtrent : le filtrat constitue la toxine.

2^o Propriétés de cette toxine.

1^o Cette toxine diluée au 1/100 et injectée à la dose d'un centimètre cube dans les muscles d'un sujet sain, déclanche des nausées, voire des vomissements, une élévation de la température, et un rash. Ces signes généraux sont passagers ;

2^o Injectée dans le derme à la dose de 1/10 à 2/10 de centimètre cube et à une dilution variant de 1 pour 500 à 1 pour 2000 suivant les échantillons la toxine de Dick se comporte de deux façons différentes suivant les sujets :

1^o Chez les uns, elle ne détermine aucun phénomène : ces sujets sont dits présenter une réaction de Dick négative ;

2^o Chez les autres, se produit une réaction s'accompagnant de rougeur et d'œdème locaux, d'intensité variable, dans les 24 heures. C'est la réaction de Dick positive dont les manifestations ne dépasseraient pas une durée de 48 heures.

Nous allons voir quelle signification attribuent à ces phénomènes différents, les Dick d'abord, et différents autres auteurs, qui après eux, en ont repris et poursuivi l'étude.

FAUSSES RÉACTIONS.

Il convient d'écarter d'abord les causes d'erreurs connues sous le nom de fausses réactions ; ces pseudo-réactions de Dick, d'origine protéinique sont dues au milieu de culture ; contrairement aux pseudo-réactions de Shick elles sont simultanées à la réaction vraie. Mais un caractère différentiel permet de les en séparer. Les pseudo-réactions persistent quand on injecte de la toxine soumise à une ébullition prolongée pendant une heure, alors qu'après ce traitement, la véritable réaction ne se produit pas. Pratiquement, il suffit donc d'injecter d'un côté la toxine ordinaire, d'un autre côté de la toxine chauffée et de comparer les résultats.

Nous allons étudier la réaction de Dick successivement chez les sujets sains, chez les scarlatineux et les sujets convalescents de scarlatine.

I. — ÉTUDE DE LA RÉACTION DE DICK CHEZ LES SUJETS SAINS

Les Dick ont fait de leur réaction un indice d'immunité ou de réceptivité vis-à-vis de la scarlatine.

Les sujets à réaction positive, disent-ils, ne sont pas immunisés contre la scarlatine.

Les sujets à réaction négative sont immunisés.

Pour appuyer leurs dires ils énoncent les propositions suivantes :

1. *Les individus ayant eu dans leurs antécédents lointains une scarlatine avérée présentent à peu près toujours une réaction négative.*

Or, ces sujets sont immunisés puisque l'on considère, en général, que la scarlatine provoque l'apparition d'une immunité solide et, en effet, les récidives de scarlatine sont relativement rares.

Les chiffres de Dick plaident dans ce sens : presque tous les sujets immunisés par une première infection auraient une réaction négative.

En France, Lamy, dans sa thèse, cite le cas de 16 individus ayant eu une scarlatine avérée.

Un seul présentait une réaction de Dick positive.

Les 15 autres présentaient une réaction négative.

Or le premier n'avait souffert, 5 mois avant l'épreuve, que d'une scarlatine très légère. « La constatation, ajoute Lamy, faite de temps en temps d'une réaction de Dick positive chez un sujet atteint autrefois de scarlatine, n'infirmes en aucune façon la valeur de la méthode : des faits analogues ont été signalés par différents auteurs ; ils concordent d'ailleurs parfaitement avec les observations cliniques et on sait que les rechutes et les récidives de scarlatine pour être rares, sont loin d'être exception

nelles. Certains sujets s'immunisent peu, d'autres pas du tout. On constate, d'ailleurs, des faits analogues pour la diphtérie. Zingher, Rosen, Sadowski sont du même avis. D'autres, au contraire, disent avoir trouvé des réactions de Dick positives chez une forte proportion (65 % pour Okell et Parish) de sujets ayant eu autrefois la scarlatine, et une proportion sensiblement égale (71 %) de réactions positives chez ceux qui ne l'ont jamais eue.

Ciuca, en Roumanie, dit avoir pratiqué la réaction de Dick, dans plusieurs groupements d'enfants ou de jeunes gens. Il a d'abord éprouvé les 243 élèves d'une école de jeunes filles de 12 à 20 ans, parmi elles 49 avaient des antécédents de scarlatine ; sur ces 49, 36 soit un pourcentage de 73,47 % avaient présenté une réaction négative, proportion évidemment élevée mais qui a moins de valeur si l'on considère que parmi les 194 élèves qui, elles, n'avaient jamais eu la maladie, 138 soit 71,14 % avaient présenté une réaction négative. Ainsi le pourcentage des réactions de Dick négatives s'est trouvé sensiblement égal parmi les élèves qui avaient eu ou n'avaient pas eu la scarlatine autrefois. Un deuxième groupe de sujets était constitué par 29 des pensionnaires d'un orphelinat qui avaient eu la maladie plusieurs mois avant : le pourcentage des réactions négatives était égal à celui des réactions positives.

Enfin, dans un collège de garçons de 15 à 18 ans, parmi les 24 internes qui avaient dans leurs antécédents une scarlatine avérée, 50 % avaient une

réaction positive; d'autre part, parmi ceux qui n'avaient jamais eu la scarlatine, un seul présentait une réaction positive.

Il est impossible, conclut l'auteur roumain, d'admettre après de tels résultats la proposition que nous avons énoncée plus haut à savoir que les individus qui eurent, autrefois la scarlatine, ne réagissent jamais à la toxine de Dick.

II. Etudiant ensuite dans quelle mesure les sujets à réaction négative placés en milieu d'épidémie, restent à l'abri de la scarlatine, Dick aurait constaté, au cours d'une épidémie qu'il a étudiée, *que seuls, parmi les sujets préalablement éprouvés, les sujets à réaction positive furent atteints.*

Il dit même avoir réalisé une scarlatine expérimentale typique par badigeonnage du pharynx au moyen d'une culture de streptocoques scarlatineux chez un sujet à réaction positive, tandis qu'un sujet témoin à réaction négative soumis au même traitement resta indemne.

Zingher rapporte deux cas de sujets admis par erreur dans un service de scarlatineux : tous deux présentaient une réaction de Dick positive : ils contractèrent une scarlatine typique.

Sparrow et Kaczynski rapportent que, du mois d'octobre 1925 au mois de novembre de la même année on a pratiqué à Varsovie la réaction de Dick sur 25.256 enfants. Parmi ces enfants 13.890 ont présenté une réaction positive, les 11.366 autres,

une réaction négative. Or le service de santé publique a enregistré parmi ces enfants 100 cas de scarlatine ; sur ces 100 enfants :

97 avaient présenté une réaction de Dick positive ;

3 seulement avaient présenté une réaction négative.

En France, Debré, Lamy et Bonnet ont vu éclater une première fois 4 cas de scarlatine chez des enfants qui, plusieurs semaines ou plusieurs mois avant avaient été éprouvés : tous les 4 avaient eu une réaction positive.

Une deuxième fois ils assistent à l'éclosion de 10 cas de scarlatine chez des sujets soumis 48 heures avant à la réaction de Dick : un seul avait eu une réaction négative.

Les mêmes auteurs rapportent également le cas de 23 sujets, préalablement éprouvés, frappés de scarlatine :

Chez 21 d'entre eux la réaction s'était montrée positive.

Chez 2 seulement, elle avait été négative.

Dans ces deux derniers cas on aurait utilisé une dose trop faible de toxine. Les auteurs pensent à ce propos que les échecs seraient imputables à des fautes de méthode ; la dose classique indiquée par Dick pour l'étude de sa réaction étant trop faible, on s'exposerait, en l'utilisant à voir éclater un certain nombre de cas de scarlatine chez des sujets présentant une réaction de Dick négative. L'emploi d'une dose double éviterait de tels mécomptes et

sauverait du discrédit une « méthode de haute valeur ». D'autre part il ne faudrait pas s'étonner de ne voir dans les collectivités qu'un nombre quelquefois restreint de scarlatines alors que la proportion des individus à réaction positive était relativement élevé, la contagiosité de la scarlatine étant relativement faible.

III. — *Envisagée comme indicatrice d'immunité ou de réceptivité vis-à-vis de la scarlatine, la réaction de Dick se verrait confirmée par les notions courantes tirées de l'épidémiologie.*

En effet les pourcentages de sujets à réaction positive et de sujets à réaction négative varient suivant l'âge des sujets, leur milieu social, leur race, et de ces variations on a pu tirer des arguments favorables à la valeur de la réaction de Dick.

1° VARIATIONS SUIVANT L'ÂGE. — Les chiffres de Dick sont les suivants :

De 0 à 6 mois : 44,8 % des sujets présentent une réaction positive.

De 1 à 3 ans : 70 % des sujets présentent une réaction positive.

De 10 à 15 ans : 25 % des sujets présentent une réaction positive.

Au-dessus de 20 ans : 18 % des sujets présentent une réaction positive.

Debré et Lamy donnent les chiffres suivants :

De 0 à 6 mois : 25 % des sujets présentent une réaction positive.

De 5 mois à 3 ans : 50 % des sujets présentent une réaction positive.

De 4 ans à 5 ans : 41 % des sujets présentent une réaction positive.

De 6 ans à 7 ans : 33 % des sujets présentent une réaction positive.

De 8 ans à 10 ans : 31 % des sujets présentent une réaction positive.

De 11 ans à 20 ans : 26 % des sujets présentent une réaction positive.

Ces chiffres, quoique un peu différents suivant les auteurs n'en sont pas moins analogues dans l'allure générale de leur courbe.

1° Ils montrent que le nombre des sujets à réaction de Dick positive diminue progressivement à partir de 6 mois, et cela, tout simplement disent les auteurs américains, parce qu'un certain nombre de sujets s'immunisant dans le courant de leur vie, en contractant une scarlatine franche, il est logique de trouver une proportion plus importante de réactions négatives à mesure que l'on s'adresse à des individus plus âgés, ceux-ci ayant eu plus d'occasions de contracter la maladie.

Mais ces faits ne répondent pas, tant s'en faut, à la majorité des cas et le nombre de sujets immunisés chez lesquels on trouve de scarlatine est faible. En réalité, comme le fait remarquer Zoëller, si l'on constate un nombre de sujets à réactions de Dick négatives, plus grand à mesure que l'on s'adresse à des sujets plus âgés, ce serait plutôt parce que ceux-ci ont eu plus d'occasion d'entrer en contact

avec le germe infectant sans, pour cela, contracter la maladie;

2° Pourquoi, s'il en est ainsi, la proportion de sujets à réaction positive augmente-t-elle dans les six premiers mois de la vie, comme le montrent les chiffres précédents ?

Zingher en Amérique, Lamy en France, étudiant comparativement la réaction de Dick chez les mères et leurs nourrissons, auraient constaté l'existence de réactions identiques au cours des premiers mois de la vie et jusque vers le 5^e ou 6^e mois ; la mère semble conférer au nourrisson une immunité passive, qui disparaît progressivement : le nombre des réactions positives augmente parallèlement. « Cette immunité est probablement due, comme dans la fièvre typhoïde et la diphtérie, au passage transplacentaire des anticorps. » Quoi qu'il en soit la scarlatine est exceptionnelle chez le nourrisson et cette notion clinique s'accorde bien avec les théories américaines.

2° VARIATIONS SUIVANT LE MILIEU SOCIAL. — La proportion de sujets à réaction de Dick positive est plus grande dans les campagnes que dans les villes ; dans ces dernières, la proportion est plus grande dans les quartiers riches que dans les quartiers pauvres. C'est que dans les milieux urbains et particulièrement dans les quartiers pauvres l'encombrement, le manque d'aération favorisent le contact avec le germe infectant. Cette contagion ne fait pas que répandre la maladie ; elle dissémine aussi l'immunité.

3° VARIATIONS SUIVANT LES RACES. — Si les Anglais sont hyper-réceptifs, la race jaune, par contre, est rarement atteinte de scarlatine. Or, sur 50 Annamites inoculés par Zoëller, une seule réaction fut très franchement positive, tandis que parmi les adultes des pays de race blanche, la réaction serait, en général positive dans un tiers des cas environ.

Étude de la réaction de Dick chez les scarlatineux et les convalescents

L'Evolution de la réaction de Dick était particulièrement intéressante à étudier chez le scarlatineux pendant sa maladie et sa convalescence.

1. Un premier groupe d'auteurs ont trouvé que le pourcentage des réactions de Dick positives, très fort au début de la maladie diminue progressivement au cours de celle-ci pour devenir très faible voire même tout à fait nul pendant la convalescence.

Dick a conclu de ses recherches que dans les tout premiers jours de la scarlatine la réaction est positive chez 50 % des sujets, elle serait toujours négative pendant la convalescence.

Pour Zingher la réaction de Dick serait toujours positive au début de la scarlatine et commencerait à devenir négative à partir du sixième jour ; au septième jour 98 % des réactions seraient encore positives ; ce pourcentage diminuerait progressivement et pendant la convalescence 91 % des réactions seraient devenues négatives.

Rosen, Korobicina, (1925) Okell et Parish (1925) donnent un pourcentage de réactions positives au début de 73 à 82 %.

Pour Silcock :

Entre le 1^{er} et le 5^e jour, 68 % des réact. seraient posit.

— 6^e — 9^e — 50 % —

— 10^e — 18^e — 18,2 % —

— 13^e — 15^e — 54 % —

— 16^e — 30^e — 10,15 % —

A partir du 30^e — 7,07 % —

Une moyenne de ces chiffres conclurait à un pourcentage de 88,4 % de réactions de Dick négatives à partir du dixième jour.

Pour tous ces auteurs les sujets renfermeraient suffisamment d'antitoxine streptococcique dans leur organisme dès le dixième jour de la maladie et l'on pourrait considérer comme immunisés tous les sujets à réaction négative.

2^o Martin conclut de ses expériences que la réaction est négative dans 67 % des cas entre le premier et le cinquième jour.

Lamy a constaté que parmi 61 sujets pris dans les tout premiers jours de la maladie.

20 présentaient une réaction de Dick positive ;

61 une réaction négative.

Une aussi forte proportion de réactions négatives dès le début de la scarlatine semblerait infirmer la valeur de cette réaction puisqu'il est impossible, *a priori*, qu'une immunité s'établisse aussi rapidement ; d'autant plus que Lamy, en étudiant les pro-

priétés du sérum des sujets à réaction négative n'a pas trouvé dès les premiers jours d'antitoxine décelable dans le sang circulant. Mais cet auteur a trouvé une explication à ces proportions déconcertantes : Tous les scarlatineux, ou presque dit-il, présentaient une réaction positive quand on en faisait la lecture au bout de 4 heures ; mais au bout de 24 heures, elle était devenue négative chez la plupart d'entre eux. Le tégument n'était donc pas incapable de réagir comme on pourrait le croire à tort, mais il réagit d'une autre façon, la différence constatée consistant essentiellement dans la rapidité de disparition de la réaction de Dick. » Sur 10 sujets en période aiguë il constata que 9 avaient une réaction positive au bout de 6 heures ; au bout de 24 heures, elle était devenue négative chez 5 d'entre eux. Ainsi pour cet auteur, le pourcentage élevé de réactions négatives dès le début, si elles sont lues au bout de 24 heures, n'infirmait en aucune façon la valeur de la réaction de Dick.

Le même auteur, ayant examiné 136 convalescents de scarlatine entre la troisième et la sixième semaine, constata que 135 avaient une réaction négative. Une seule réaction était positive chez ces convalescents et d'ailleurs très faiblement.

3° D'autres auteurs ont tiré de leurs travaux des conclusions tout à fait opposées. Ciuca, en particulier, dans une première série d'expériences, ayant pratiqué la réaction de Dick chez des scarlatineux hospitalisés dont l'âge variait entre 6 mois et 18 ans,

constata que le pourcentage de réactions *positives* qui était de 39,28 % dans les 5 premiers jours de la maladie variait peu entre le cinquième et le dixième jour, augmentait entre le dix-septième et le trentième jour et se maintenait aux environs de 40 % entre le trentième et le quarantième jour.

Dans une deuxième série d'expériences l'auteur Roumain pratique l'intradermo-réaction :

1° Sur des scarlatineux aux différents stades de la maladie ;

2° Sur des convalescents de scarlatine ;

3° Sur un grand nombre de sujets ayant d'autres affections aiguës ou chroniques.

La réaction de Dick était positive intense chez *toutes* les personnes inoculées sauf chez les malades en état d'énergie (tuberculose avancée ; fièvre typhoïde).

Reprenant avec une concentration plus forte du même filtrat, il inocula 75 personnes (scarlatineux, convalescents de scarlatine ou malades atteints d'autres affections) : la réaction fut trouvée constamment positive ; toutes ces personnes ont réagi de la même manière.

Les convalescents de scarlatine, réagissent à l'intradermo-réaction avec la même intensité que les scarlatineux et que les personnes bien portantes ou atteintes d'autres affections. « Il nous est dès lors impossible, conclut Ciuca, de considérer la réaction de Dick comme une réaction spécifique capable de

nous révéler l'évolution de l'immunité conférée par la scarlatine. »

En général, les auteurs s'accordent à dire que la réaction de Dick « vire » à l'occasion d'une scarlatine: de positive avant la maladie, elle devient négative et ils voyent dans ce « virage » un argument sérieux de la valeur de cette réaction comme indice d'immunité ou de réceptivité vis-à-vis de la scarlatine.

Il était intéressant d'étudier l'évolution de la réaction de Dick au cours d'autres affections. La réaction vire-t-elle au cours des autres maladies ?

La fièvre thyphoïde, la pneumonie, la tuberculose sauf la tuberculose cachectisante, les infections à streptocoques pyogènes, de l'avis général des auteurs ne font pas virer la réaction de Dick.

Quant à la rougeole, les avis sont plus partagés. Pour ne citer ici que des auteurs français, Paraf, qui a étudié la réaction de Dick chez 796 enfants atteints de rougeole, constate qu'au cours de la rougeole simple il n'a jamais obtenu de modifications dans un sens ou dans l'autre de cette réaction : il a toujours retrouvé positive après la maladie, une réaction positive pendant l'éruption ou l'invasion morbilleuse ; « la rougeole, conclut-il, ne crée pas comme la scarlatine un état d'immunité qui a pour effet de négativer la réaction de Dick. »

Pour Debré et Lamy la réaction de Dick vire au cours de la rougeole mais la cause n'en est pas l'acquisition d'une immunité mais seulement l'anergie

cutanée des rougeoleux, dont la peau a perdu la faculté de réagir. Cette énergie, d'ailleurs, n'est pas particulière à la toxine de Dick et elle s'observerait également vis-à-vis de la tuberculine. D'autre part, la disparition d'une réaction de Dick positive ne présenterait aucun caractère de spécificité, car elle s'observerait chez tous les cachectiques même non immunisés et sous l'influence de diverses éruptions cutanées (érythème scarlatiniforme provoqué par des rayons ultra-violets).

En résumé, la majorité des auteurs dégagent de l'étude de l'évolution de la réaction de Dick au cours de la scarlatine un argument sérieux en faveur de la valeur de cette réaction comme test d'immunité vis-à-vis de cette maladie :

IV. — *La Scarlatine fait virer la réaction de Dick, en général ; de positive l'intradermoréaction devient négative du fait de cette infection.*

V. — Un autre argument en faveur de la réaction de Dick peut être tiré des conclusions suivantes énoncées par les auteurs américains :

L'apparition d'une réaction de Dick négative, chez un sujet qui a eu la scarlatine, tiendrait à la présence dans le sérum du sujet inoculé, d'une antitoxine capable de neutraliser in vitro la toxine introduite (Dick-Zingher).

En effet :

« 1^o Lorsqu'à la toxine streptococcique on ajoute
« du sérum de sujets à réaction négative, le mélange

« injecté dans le derme d'un sujet à réaction positive ne donne rien : le sérum du sujet qui présentait une réaction négative a neutralisé la toxine.

« 2° Le sérum d'un sujet réaction de Dick positive n'éteint pas, de la même façon, une réaction de Dick positive. »

Or, la première de ces deux propositions ne se vérifierait pas toujours mais Zoeller donne à ces exceptions l'explication suivante : « Il faut distinguer, dit-il, une antitoxine « réelle » en quantité définie en présence de laquelle se trouve la toxine injectée, et un supplément d'antitoxine créée sur place et, pour ainsi dire, extemporairement par stimulation locale spécifique : l'antitoxine « virtuelle » dont la production est fonction de la réactivité du sujet ». Cette notion explique qu'un sujet dont le derme, stimulé, aura exalté localement la production d'antitoxine puisse n'avoir, cependant, qu'un sérum faiblement neutralisant.

Disons en passant que cette distinction établie par le professeur du Val-de-Grâce entre l'antitoxine « réelle » et l'antitoxine « virtuelle » explique à son sens, les cas de réactions de Dick négatives au début de certains cas de scarlatine : « l'organisme malade, dit-il, est dans un état d'équilibre instable et déjà orienté dans le sens de la défense antitoxinique, car la maladie ne commence pas à l'apparition de l'exanthème ni même à l'invasion; elle débute, en réalité, au point de vue humoral avec la période d'incubation : il arrive qu'une très légère stimulation exalte

localement la production d'antitoxine d'où neutralisation sur place et apparition d'une réaction de Dick négative. »

Les observations de Debré et Lamy auraient permis à ces auteurs de constater que la négativation vraie de la réaction de Dick survient en même temps qu'apparaît l'antitoxine dans le sang. En effet ils ont pu établir que, en règle générale, la réaction est devenue complètement négative vers le 14^e ou 15^e jour chez la plupart des sujets, plus précocement chez quelques sujets, plus tard chez d'autres; or, ayant également recherché chez ces mêmes sujets l'apparition de l'antitoxine (par le phénomène de Schultz-Charlton, dont nous allons parler plus loin, et par l'épreuve de la neutralisation in vitro de la toxine) ils auraient pu constater que la date d'apparition de l'antitoxine est relativement fixe et que, le plus souvent, elle se produit vers le 14^e jour; ils ont pu la mettre en évidence parfois dès le 12^e jour, d'autres fois le 21^e jour seulement. « La réaction de Dick, concluent ils, devient donc négative quand apparaît l'antitoxine. Ces deux phénomènes, le premier sous la dépendance du second traduisent l'immunisation de l'organisme vis-à-vis de la toxine du streptocoque. » Ainsi à une réaction de Dick négative correspondrait une quantité appréciable d'antitoxine sanguine, à une réaction positive correspondrait l'absence d'immunité.

Debré aurait même pu doser quantitativement la valeur de cette immunité en montrant que les

sujets dont les téguments donnent une réponse négative après injection intradermique de quantités élevées de toxine, possèdent dans leur sérum plus d'antitoxine que ceux qui réagissent positivement à une quantité plus faible.

Au point de vue étiologique, quelle lumière la réaction de Dick nous apporte-t-elle ?

Peut-on dire que le virage de la réaction de Dick au cours de la scarlatine démontre irrésistiblement le rôle spécifique du streptocoque ? On ne saurait l'affirmer. « Il est possible dit Zoëller, que l'immunité acquise par la scarlatine à l'égard de la toxine streptococcique ne soit qu'une immunité « de sortie » apparue à l'occasion et non du fait de la scarlatine. Qu'y aurait-il d'étonnant à ce que le streptocoque, témoin habituel de l'infection, soit à cette occasion l'objet d'une réaction défensive. »

L'association constante du streptocoque hémolytique avec un microbe inconnu qui serait le véritable responsable, et les complications dues à ce streptocoque pourraient bien expliquer, d'après Ciuca, les variations survenues dans l'évolution de la réaction de Dick au cours de la scarlatine.

Le Phénomène de Schultz-Charlton

Il est un phénomène intéressant, décrit par Schultz et Charlton dont l'étude se rattache à celle de la réaction de Dick et dont l'existence est venue

étayer les arguments en faveur de la valeur de cette épreuve.

Lorsqu'on introduit dans le derme d'un scarlatineux à la période d'Etat, $1/2$ à 1 centimètre cube de sérum d'un sujet sain on peut observer après 12 ou 24 heures l'apparition d'une zone blanche qui se détache nettement sur le fond rouge de l'éruption.

Le même sérum reste sans action sur tout autre érythème.

D'autre part, le sérum d'un scarlatineux à la période d'Etat reste sans action sur l'exanthème d'un autre scarlatineux à la période d'Etat. Mais tous les sujets sains ne possèdent pas ce privilège d'éteindre par leur sérum l'exanthème scarlatineux. Paschieu signale 9 sujets sains sur 71, Buschmann 39 sur 100 qui ne le possèdent pas.

Or les auteurs ont remarqué que :

1° Les sérums « extincteurs » de l'exanthème de la scarlatine se trouvaient provenir de sujets à réaction de Dick négative ;

2° Les sérums inefficaces proviendraient, au contraire, de sujets à réaction de Dick positive.

Tel est le phénomène de Schultz-Charlton, ou phénomène de « l'extinction » qui a été considéré comme une preuve de la valeur scarlatino-spécifique de la réaction de Dick.

En effet Dick et Zingher expliquent l'action extinctive des sérums par la présence dans le sérum des sujets à réaction de Dick négative d'une antitoxine capable de neutraliser « in situ » la toxine scarlati-

neuse comme le mélange *in vitro* du sérum de ces mêmes sujets avec la toxine streptococcique effaçait par la même antitoxine une réaction de Dick antérieurement positive.

Puisque la même antitoxine (celle contenue dans le sérum d'un sujet à réaction de Dick négative) efface la réaction de Dick et éteint l'exanthème scarlatineux c'est que la toxine scarlatineuse est identique à la toxine streptococcique.

Voilà un argument sérieux en faveur du rôle spécifique du streptocoque. Mais on peut d'abord objecter que la toxine scarlatineuse et la toxine streptococcique peuvent avoir des effets biologiques analogues sans pour cela être identiques : elles peuvent, par exemple avoir l'une et l'autre une action vaso-dilatatrice sur la circulation cutanée, tandis que l'antitoxine scarlatineuse et l'antitoxine streptococcique auraient toutes deux une action vaso-constrictrice sur la même circulation (Zoeller).

Pourtant lorsque de cette analogie dans les toxines on rapproche la notion de la fréquence indiscutable du streptocoque au cours de la scarlatine on se demande s'il devient possible de maintenir la distinction entre le streptocoque et un agent associé qui serait différent du streptocoque dans sa nature mais analogue au streptocoque dans ses effets.

Une deuxième objection est celle qui se dégage des recherches de Ciuca et Ciacunesco au sujet de l'action de sérums très divers sur l'exanthème de

150 scarlatineux ; leurs résultats sont les suivants :

1° *Le sérum de convalescents de scarlatine* (récolté après le 35^e jour) a donné le phénomène d'extinction positive chez 67,3 % des scarlatineux ;

2° *Le sérum normal d'homme* (n'ayant jamais eu la scarlatine) donne l'extinction chez 64,7 % des scarlatineux ;

3° *Le sérum antistreptococcique polyvalent* (chevaux vaccinés avec 20 souches de streptocoques non scarlatineux chez 67,6 % ;

4° *Le sérum antistreptococcique polyvalent* (chevaux vaccinés avec les mêmes 20 souches de streptocoques non scarlatineux) chez 11,2 % ;

5° *Le sérum antidysentérique* (cheval) ne donne jamais l'extinction (0 %) ;

6° *Le sérum antidiphthérique* (cheval) l'a donnée chez 27,2 % des sujets ;

7° *Le sérum de lapins vaccinés avec plusieurs souches de streptocoques hémolytiques isolées des cas de scarlatine* chez 11,1 % ;

8° *Le sérum de lapin inoculé avec du sang virulent de scarlatine* ne l'a jamais donnée (0 %).

De tels résultats, évidemment, ne permettent pas aux auteurs Roumains, de mettre le phénomène de Schultz-Charlton sur le compte d'une neutralisation locale du virus scarlatineux, par les anticorps du sang de convalescents de scarlatine, ou de personnes normales. « L'association constante du streptocoque hémolytique dans la scarlatine, d'une part, et les nombreuses affections dûes au streptocoque au

cours de la vie, d'autre part, pourraient peut-être expliquer la similitude d'action que nous avons constatée entre :

- 1° Les sérums des convalescents ;
- 2° Celui des personnes normales ;
- 3° Le sérum de cheval vacciné contre différents streptocoques hémolytiques ou non hémolytiques d'origine scarlatineuse ou de nature pyogène.

Dans ces conditions, l'érythème serait le seul symptôme dû au streptocoque hémolytique, associé au virus scarlatineux responsable des autres manifestations du tableau morbide qui seraient, elles, provoquées par lui. »

Pour résumer l'étude de la réaction de Dick et du phénomène de Schultz-Charlton, nous dirons :

I. — L'Etude de la réaction de Dick démontre certainement que le streptocoque joue un rôle important dans la scarlatine. Elle ne prouve pas qu'il en soit l'agent véritablement spécifique.

II. — Au point de vue de l'immunité ; l'intradermoréaction a plus de valeur à cause de la concordance des résultats signalés par certains auteurs tout au moins, à cause surtout du parallélisme qui existe entre, d'une part, l'extinction locale de l'intradermoréaction par mélange *in vitro* de la toxine et du sérum de sujets à réaction négative et d'autre part, l'extinction de l'exanthème scarlatineux par l'épreuve de Schultz-Charlton, phénomène obtenu à l'aide du même sérum. Mais les résultats varient

beaucoup suivant des auteurs, qui pensent qu'elle n'indique que des vraisemblances.

III. — Au point de vue du diagnostic des cas difficiles de scarlatine, on pourrait penser que si les scarlatineux présentent une réaction de Dick positive dans les cinq premiers jours de la maladie, dans ce laps de temps la constation d'une réaction négative chez un malade suspect, permettrait d'éliminer le diagnostic de scarlatine. Il en serait bien ainsi si au début de la scarlatine la réaction était invariablement positive, or il n'en est pas toujours ainsi et Martin, en particulier, a pu conclure de ses travaux que dans 67 % des cas de scarlatine, la réaction de Dick serait négative entre le premier et le cinquième jour. Dans de telles conditions la valeur diagnostique de cette épreuve apparaît comme bien faible.

Cependant la constance d'une réaction positive dans les jours ou les semaines qui suivent une maladie ressemblant à la scarlatine, plaide rétrospectivement contre la scarlatine mais ne peut-on trouver des réactions positives chez des convalescents qui s'immunisent plus tard ?

En résumé, nous dirons que la valeur diagnostique de la réaction de Dick est presque nulle.

II. — CONCLUSIONS AU SUJET DU PHÉNOMÈNE DE SCHULTZ-CHARLTON

I. — Quant au phénomène de Schultz-Charlton il présenterait une grande valeur diagnostique, à condition dit Debré d'utiliser de préférence du sérum de cheval immunisé avec des filtrats ; ce sérum dilué au 1/5 ou 1/10 à la dose de 0 cc. 5 donnerait une extinction nette dans les cas de scarlatine, en lisant les résultats au bout de 18 heures ; il donnerait un résultat négatif dans tout autre exanthème que celui de la scarlatine.

II. — Nous avons vu ce que l'on pense en général du parallélisme ce phénomène d'extinction et l'extinction de la réaction de Dick. C'est un argument solide en faveur de la théorie américaine, mais quelques objections ont, à ce sujet aussi, été émises.

III. — On a obtenu des extinctions d'exanthèmes scarlatineux en employant du sérum de cheval injecté avec des cultures de streptocoques hémolytiques. Ce fait, pourtant, ne permet pas de conclure à la spécificité du streptocoque hémolytique, car ces résultats sont loin d'être constants et, d'autre part, il ne faut pas oublier que le phénomène de Schultz-Charlton fut obtenu aussi bien avec du sérum de sujets n'ayant jamais eu la scarlatine qu'avec du sérum de convalescents (expériences de Ciuca et Giacunesco).

Ce phénomène bien qu'ayant jeté une clarté nouvelle sur ce sujet doit être soumis encore à de nom-

breuses expériences avant qu'on puisse en tirer des conclusions tout à fait certaines en faveur de la théorie américaine.

Sur la spécificité de la toxine scarlatineuse

La toxine secrétée par le streptocoque scarlatineux est-elle bien spécifique ? On le pensait tout d'abord. Ainsi Szirmai sur 47 souches streptococciques scarlatineuses étudiées, en trouvera 41 très toxigènes tandis que sur 26 streptocoques pyogènes, 3 seulement fournissent une toxine active.

Schottmüller constata que la toxine de streptocoques étrangers à la scarlatine ne put jamais être neutralisée par un sérum antiscarlatineux, par contre 14 toxines scarlatineuses sur 15 furent neutralisées par un sérum même employé à des dilutions de 1/1000.

Mais d'autres recherches nouvelles, aboutissent à des résultats différents.

Kiskbride et Wheeler essayèrent sur la chèvre le pouvoir toxigène de 109 souches scarlatineuses et de 91 souches pyogènes. Ils concluent de leur recherche que les seconds aussi bien que les premiers donnent naissance à un principe toxigène capable de donner une réaction cutanée chez l'homme.

Wheeler constate que 66 % des toxines de streptocoques non scarlatineux donnent une réaction positive, contre le 89,32 % de toxines de streptocoques

hémolytiques scarlatineux. Un sérum antitoxique de chèvre, préparé avec la souche de Dochez neutralise les toxines scarlatineuses dans 67,16 % des cas, et dans 70 % des toxines de streptocoques d'autres affectures.

Antérieurement à ces travaux Rosenow en 1924, en se servant comme animal réceptif du porc ou de la chèvre, avait montré qu'un sérum de cheval, préparé avec l'antigène scarlatin, neutralisait chez ces animaux des filtrats de streptocoques scarlatineux et non scarlatineux : le sérum de convalescents de scarlatine surait présenté le même pouvoir neutralisant : l'auteur conclut donc à l'identité des filtrats provenant de ces deux sources.

Eagles constata que des toxines provenant de 75 streptocoques isolés de scarlatine d'erysipèle, de fièvre puerpérale, étaient également actives et pouvaient être neutralisées par le sérum de scarlatineux.

Lachlan obtint le même résultat avec 98 souches de streptocoques d'origines diverses ainsi d'ailleurs que Pilod Westlund et Paraf.

Debré, Lamy et H. Bonnet ont montré que des streptocoques issus de scarlatineux ne donnent pas toujours de bonnes toxines, par contre des streptocoques isolés chez des malades atteints d'affections variées se montrent très fortement toxiques.

Sacquepée et Lesbre en 1927, indiquent aussi que des toxines préparées à l'aide de streptocoques hémolytiques d'origine non scarlatineuse, provo-

quaient des réactions cutanées en tous points comparables à la réaction de Dick ; il ne paraît pas exister de différence fondamentale constante, en ce qui concerne l'évolution des réactions cutanées, dans les infections scarlatineuses ou chirurgicales, entre les intradermoréactions faites avec des toxines scarlatineuses ou autres. Sur 27 échantillons non scarlatineux 9 donnèrent un filtrat actif en intradermoréactions à 1 p. 500 et au-delà.

Zatogiroff et Derkatch en 1928, arrivent à des constatations analogues : ni la production de toxine, ni le phénomène de Schultz et Charlton, obtenu avec des sérums préparés aussi bien à partir de streptocoques scarlatineux que non scarlatineux, ne permettent de confirmer l'hypothèse de la spécificité du streptocoque de la scarlatine.

Pour Meyer les toxines streptococciques provenant d'origines très variées (scarlatine, érysipèle, angine, septicémie, méningite) sont qualitativement semblables. La toxine du streptocoque scarlatineux est neutralisée par l'antitoxine préparée au moyen de streptocoque d'autre origine et inversement ; les sérums anti-érysipélateux et les sérums polyvalents exercent une action rapide sur les phénomènes toxiques du début de la scarlatine et agissent également sur toutes les autres affections à streptocoques.

Devant de pareils résultats, Friedmann pourtant convaincu de la spécificité du streptocoque scarlatin, reprit l'étude du pouvoir toxigène de ce germe ;

il constata que sur 11 streptocoques pyogènes, 5 étaient capables de fournir une toxine aussi active que la toxine scarlatineuse, et ayant par ailleurs, tous les caractères de spécificité.

Le nombre des streptocoques pyogènes fournissant une toxine spécifique est vraiment trop grande pour qu'on puisse soutenir que la réaction cutanée, déterminée par la toxine streptococcique, soit une particularité de la toxine scarlatineuse ; il semble au contraire, qu'on soit autorisé à supposer que la plupart des streptocoques pyogènes sont susceptibles d'acquérir la propriété de former une toxine que rien jusqu'ici ne permet de distinguer de la « toxine scarlatineuse ».

CHAPITRE II

ETUDE DE LA SÉRO-AGGLUTINATION

L'étude de la séro-agglutination est un des terrains les plus favorables aux controverses entre partisans et adversaires de la théorie de l'étiologie streptococcique de la scarlatine. Elle avait déjà fait l'objet, il y a une vingtaine d'années, d'importants travaux, puis elle a été en partie abandonnée en raison des difficultés considérables de technique. De grands perfectionnements ayant été apportés à cette méthode depuis 1919, surtout par les auteurs américains des recherches nombreuses ont été depuis lors consacrées à cette question. On a successivement étudié l'action des sérums des convalescents, l'action des sérums antistreptococciques préparés à l'aide de streptocoques hémolytiques scarlatineux, de streptocoques chirurgicaux, modifiés par contact avec des produits scarlatineux. On a envisagé l'action agglutinante de ces divers sérums vis-à-vis de divers streptocoques, scarlatineux ou chirurgicaux, et de l'étude comparative des résultats on a tiré des conclusions différentes selon les auteurs, mais toutes aussi intéressantes.

I. — ACTION AGGLUTINANTE DU SÉRUM DE CONVALESCENTS

Elle a étudié vis-à-vis :

- a) Des streptocoques hémolytiques de la scarlatine.
- b) Des streptocoques d'origines diverses.
- c) De streptocoques modifiés par contact avec des produits scarlatineux filtrés.

1° Agglutination des streptocoques hémolytiques de la scarlatine par du sérum de convalescents de scarlatine.

Généralement le sérum des convalescents d'une maladie infectieuse générale agglutinant spécifiquement les microbes responsables de cette maladie, il était tout naturel d'étudier l'action du sérum des convalescents de scarlatine sur les streptocoques isolés de la gorge d'un scarlatineux. Nous rapportons ici les résultats, conclusions de travaux de René Martin.

1° Les streptocoques de Dick ont toujours été agglutinés à des taux élevés par du sérum de convalescents de scarlatine lorsqu'il s'agissait d'un sérum de malade ayant doublé le cap du 16^e jour.

2° Les sérums provenant de malade dont la scarlatine datait de moins de 10 jours ne possèdent pas de propriétés agglutinantes pour le streptocoque de Dick.

Martin a toujours retrouvé des streptocoques dans la gorge des scarlatineux, mais seuls les streptocoques hémolytiques posséderaient la propriété d'être agglutinés par le sérum des convalescents de scarlatine.

Olga Bauciu et bien d'autres auteurs sont arrivés aux mêmes conclusions. Certes ce premier point établi, est un argument en faveur de l'étiologie streptococcique de la scarlatine, puisque les sérums des convalescents d'une infection générale agglutine les microbes qui en sont responsables.

Mais, réciproquement du fait qu'un microbe donné est agglutiné par le sérum des convalescents d'une maladie donnée on ne peut conclure avec certitude que ce microbe est l'agent étiologique : nous savons, par exemple que le *Proteus* X 19 qui est agglutinable par du sérum de convalescents de typhus exanthématique n'est pourtant pas l'agent de cette maladie.

Pour quelques auteurs, d'ailleurs, certaines souches de streptocoques scarlatineux n'auraient jamais été agglutinées par le sérum de convalescents.

Cette étude ne donne donc pas d'arguments décisifs.

2^o Action du sérum de convalescents de scarlatine sur des streptocoques non scarlatineux.

Comme l'avait fait Cautacuzène, Martin rechercha si des streptocoques non scarlatineux comme ceux de la septicémie puerpérale, d'un phlegmon, d'une endocardite infectieuse, d'une pleurésie purulente etc... étaient agglutinables, eux aussi, par le sérum de convalescents de scarlatine, ce qui serait un argument contre la théorie américaine. Les conclusions de Martin sont négatives :

Les streptocoques non scarlatineux ne sont pas agglutinés par du sérum de convalescents de scarlatine.

Pour d'autres auteurs le sérum des convalescents serait capable d'agglutiner des streptocoques étrangers à la scarlatine.

MM. Jacquépée, Liégeois, Fricker ont procédé à l'étude sérologique d'un assez grand nombre de races de streptocoques hémolytiques d'origine chirurgicale et scarlatineuse afin de se rendre compte s'il était possible, comme le pense Martin, d'obtenir par la séro-agglutination une différenciation de ces germes.

Leur étude, compare les résultats obtenus sur ces divers streptocoques respectivement par les sérums des convalescents, et les sérums expérimentaux de lapins. Nous ne nous occupons pour l'instant que de

l'action des sérums de convalescents de scarlatine.

Leur expérimentation, effectuée dans le laboratoire de recherches bactériologiques et de sérothérapie de l'Armée au Val-de-Grâce, a porté sur 42 souches de streptocoques hémolytiques 15 scarlatins et 27 chirurgicaux. Toutes ces souches, obtenues par repiquage à partir d'une colonie bien isolée donnaient, à de rares exceptions près, des cultures homogènes en bouillon phosphaté de Dochez, Avery et Lancefield ou d'Aldershoff. Pour certaines souches légèrement granuleuses les auteurs ont eu recours à une méthode de sélectionnement spéciale.

Les taux d'agglutination ont été recherchés de 1 pour 250 à 1 pour 500. La lecture des résultats fut faite après 4 heures d'étuve à 37°. Les pourcentages d'agglutinations furent les suivants :

1° Les souches chirurgicales furent agglutinées dans 29,4 pour 100 des cas.

2° Les souches scarlatineuses furent agglutinées dans 73,6 pour 100 des cas.

La proportion des souches chirurgicales agglutinées est donc relativement considérable. La conclusion des auteurs est que des résultats n'autorisent pas à établir une séparation bien nette entre le streptocoque chirurgical et le streptocoque scarlatineux.

3° Action du sérum des convalescents de scarlatine sur des streptocoques non scarlatineux ayant subi le contact de produits scarlatineux filtrés. Phénomène de Cantacuzène

Cantacuzène, en présence de l'agglutination presque constante des streptocoques scarlatineux par le sérum des convalescents de scarlatine, étant donné que cette propriété ne prouve pas que le streptocoque ainsi agglutiné soit l'agent spécifique de la scarlatine, s'est demandé si les streptocoques hémolytiques isolés des cas de scarlatine, pourraient n'être pas tout simplement les vecteurs d'un produit inconnu qui leur conférerait des propriétés spécifiques. S'il en est ainsi ce produit scarlatineux séparé du streptocoque hémolytique, pourrait en se fixant sur un streptocoque quelconque non agglutinable par du sérum de convalescents de scarlatine, lui conférer la propriété d'être agglutiné par ce sérum de convalescents.

C'est cette considération qui a poussé l'auteur Roumain, à étudier l'action des produits scarlatineux filtrés sur l'agglutinabilité des streptocoques, non scarlatineux avec Banciu il a abouti à la conclusion suivante :

Des streptocoques non scarlatineux, non agglutinables par du sérum de convalescents de scarlatine, deviennent agglutinables par ce même sérum lorsqu'ils ont été ensemencés pendant 24 heures dans des produits scarlatineux filtrés (exsudats pharyngiens, urines).

C'est le phénomène de Cantacuzène.

René Martin reprenant les expériences de Cantacuzène et de Banciu a obtenu les mêmes résultats :

« Des streptocoques non scarlatineux (endocardite infectieuse, ophtalmie purulente, pleurésie purulente, infection puerpérale) non agglutinables par du sérum de convalescents et ensemencés pendant 24 heures sur des exsudats amygdaliens ou des urines de vingt malades différents à la période d'éruption furent modifiés et devinrent agglutinables par du sérum de convalescents de scarlatine à des taux variant de 1 p. 1000 à 1 p. 2000. Cette nouvelle propriété fut en défaut dans deux cas : Il s'agissait de streptocoques ensemencés sur des filtrats de produits de gorge provenant de deux scarlatines bénignes sans angine. »

Avant de tirer des conclusions de ces faits et de les interpréter voyons quelles sont les caractères de la propriété nouvelle aussi acquise par le streptocoque.

« 1^o Cette agglutinabilité des streptocoques non « scarlatineux augmente par passages successifs dans des filtrats frais d'exsudats scarlatineux ;

2^o Cette agglutinabilité est définitivement acquise ;

3^o Elle est héréditaire, elle résisterait à 8 repiquages successifs faits à 24 heures d'intervalle en bouillon peptoné ordinaire neuf (Zoëller) ;

4^o Est-elle spécifique ?

a) Pour répondre à cette question il importait de

savoir si les streptocoques pouvaient seuls jouir du privilège d'être rendus agglutinables par ensemencement sur filtrats de produits scarlatineux.

Pour certains auteurs seuls les streptocoques pourraient acquérir, au contact des produits scarlatineux filtrés, la propriété d'être agglutinables par le sérum de convalescents de scarlatine :

Zoëller n'a obtenu cette agglutinabilité ni avec le colibacille ni avec le staphylocoque, ni avec le bacille pseudo-diphtérique, quel que ait été le produit scarlatineux et le sérum utilisés. Tous les germes du rhino-pharynx ne subiraient pas cette contamination.

Martin, lui, aurait bien obtenu l'agglutinabilité du staphylocoque du bacille d'Eberth, du bacille pseudo-diphtérique, dans les mêmes conditions que le streptocoque, mais cette mutation de propriété lui est apparue comme très inconstante et d'hérédité très courte.

Pratiquement on considère que les produits scarlatineux filtrés n'ont pas d'actions sur l'agglutination des microbes autres que le streptocoque.

b) les produits non scarlatineux, typhiques ou morbillieux par exemple, ont-ils une action analogue ?
Non :

Les streptocoques non scarlatineux soumis à l'action des produits non scarlatineux n'acquièrent pas la propriété d'être agglutinés par les sérums de convalescents des maladies correspondantes.

Cette propriété semble donc être propre à la scarlatine.

INTERPRÉTATION, — CONCLUSIONS TIRÉES
DU PHÉNOMÈNE DE CANTACUZÈNE

« Il semble, dit Martin, y avoir dans les filtrats de produits scarlatineux un élément spécifique et absorbable capable de conférer au streptocoque une agglutinabilité spécifique et héréditairement acquise

De quelle nature serait cet élément absorbable ?

Est-ce un être vivant ? Il ne semblerait pas car :

1^o Les produits ensemencés ne donnent jamais lieu à la culture ;

2^o Les produits scarlatineux soumis à l'ébullition conservent leurs propriétés modificatrices. Sacke-pée, Liégeois, et Fricker ont, en effet, soumis à l'ébullition pendant 10 minutes un filtrat d'urine de scarlatin et ont pu constater qu'il était encore susceptible, après cette épreuve, d'« entraîner » le streptocoque, pour employer le terme sous lequel on désigne habituellement ce phénomène ;

3^o Les produits scarlatineux soumis à l'action de l'iode, dont on connaît le pouvoir antibiotique intense vis-à-vis des virus, conservent encore leurs propriétés modificatrices. Les mêmes auteurs ont mis en contact un filtrat d'urine de scarlatineux avec de la teinture d'iode (IV gouttes par centimètre cube) pendant 1 heure ; malgré ce contact le produit scarlatineux n'avait pas perdu la propriété de rendre

agglutinables, par du sérum de convalescents de scarlatine, des streptocoques non scarlatineux : Ces streptocoques étaient agglutinables à un taux égal à celui du streptocoque cultivé en filtrat d'urine de scarlatineux non modifié par l'iode.

En résumé il est impossible d'admettre, après ces expériences, que l'élément que nous avons supposé « adsorbé » par les streptocoques qui se modifient, soit un être vivant.

Afin de savoir si par cet ensemencement sur produits scarlatineux filtrés, toutes les propriétés des streptocoques scarlatineux étaient transmises aux streptocoques ordinaires ; il fallait étudier dans quelle mesure ces derniers, ainsi modifiés se rapprochaient des premiers.

Martin, dans ce but, a recherché si le streptocoque non scarlatineux modifié par son ensemencement sur produits scarlatineux filtrés était susceptible :

1^o De sécréter, lui aussi, une toxine apte à déterminer la réaction de Dick [autrement dit s'il avait acquis un pouvoir « érythrogène »] ;

2^o De déterminer chez un animal auquel il était injecté, l'apparition dans son sérum, d'agglutinines spécifiques pour un streptocoque scarlatineux (V. Séro-agglutination).

1^o Etude du pouvoir « érythrogène » du streptocoque modifié :

Martin ensemence sur milieu de Dick un streptoco-

que (C H) modifié C H M le 6^e jour il filtre sa culture.

En même temps il cultive le même streptocoque non modifié CH filtré. Il étudie l'intra dermo réaction sur 4 enfants qui avaient une réaction de Dick positive :

Deux enfants ont réagi négativement a) au filtrat CH.

b) au filtrat C H M.

1 a présenté une fausse réaction.

Le 4^e a présenté une réaction positive avec le filtrat C H M.

« En somme, dit Martin, expérience peu concluante sur le pouvoir érythrogène du streptocoque modifié. Deux fois sur trois le streptocoque a été incapable de sécréter une toxine apte à produire la réaction de Dick ; il ne posséderait pas de pouvoir érythrogène et ne pourrait de ce fait être rangé dans le cadre du streptocoque scarlatineux. »

b) Sacquepée, Liégeois, et Fricker, ont préparé avec des souches entraînées et non entraînées deux toxines, en milieu de Dick. Ces toxines essayées sur 20 sujets à des dilutions diverses donnèrent toutes deux chez 6 individus, une réaction positive à la dilution de 1 p. 500 — chez ces 6 sujets les taux de 1 p. 800 et 1000 ne donnaient que des réactions faibles, pratiquement négatives et comparables pour les deux toxines.

Leur conclusion est que le pouvoir érythrogène du streptocoque n'a pas été modifié.

Nous verrons plus loin l'interprétation que ces auteurs donnent au phénomène de Cantacuzène.

II. — ETUDE DES SÉRUMS PRÉPARÉS A L'AIDE DE STREPTOCOQUES ENTRAÎNÉS PAR CULTURE EN FILTRAT D'URINES DE SCARLATIN

E. Sacquepée, M. Liégeois et I. Fricker, ont préparé des sérums à l'aide de cultures de streptocoques modifiés, « entraînés ». Ils ont fait une étude comparative entre les propriétés de ces sérums et celles de sérums préparés à l'aide de streptocoques non entraînés. Leurs recherches ont porté successivement sur :

le pouvoir extincteur,
le pouvoir neutralisant,
le pouvoir agglutinant.

Nous allons résumer ces travaux et voir à quelle interprétation du phénomène de Cantacuzène ils les ont conduits.

1. Pouvoir extincteur

Trois sérums (lapins) sont préparés respectivement avec des cultures de streptocoques entraînés par culture en filtrat d'urine de scarlatin. Ils ont été utilisés pour la recherche du phénomène de Schultz Charlton sur des exanthèmes scarlatineux du deuxième jour.

L'Extinction ne put être obtenu avec aucun de

ces trois sérums alors qu'elle fut réalisée avec des sérums expérimentaux (Institut Pasteur, Institut de Strasbourg).

2. Pouvoir neutralisant

Les mêmes sérums furent employés pour la recherche de leur pouvoir neutralisant à l'égard d'une toxine de Dick chez cinq malades respectifs. Aucun de ces trois sérums ne put neutraliser la toxine, même fortement diluée et ne représentant dans la dose du mélange sérum-toxine, injectée que 5 doses cutanées.

3. Pouvoir agglutinant

1^o Martin avait cherché à savoir si le streptocoque modifié était susceptible de déterminer chez un animal auquel il serait injecté l'apparition dans son sérum d'agglutinines spécifiques pour un streptocoque scarlatineux.

Il avait pris deux lapins ne possédant aucun pouvoir agglutinant pour le streptocoque de Dick.

L'un d'eux (n^o 1) fut vacciné avec un streptocoque non modifié CH.

L'autre (n^o 2) fut vacciné avec le même streptocoque 1 H, modifié CHM. Le sérum du lapin n^o 2 agglutinait le streptocoque scarlatineux souche Dick. Le sérum du lapin n^o 1 n'agglutinait pas le streptocoque scarlatineux souche Dick.

Le germe modifié aurait donc acquis le pouvoir de déterminer chez l'animal auquel il fut injecté la formation d'agglutinines spécifiques.

Ce fait rapprocherait considérablement le streptocoque modifié du streptocoque scarlatineux et éliminerait l'hypothèse d'une simple mutation des propriétés physico-chimiques produites par l'ensemencement dans les produits scarlatineux filtrés.

2° Sacquepée, Liégeois et Fricker, ont recherché, le pouvoir agglutinant du sérum de lapins préparés avec des souches de streptocoques non modifiés et modifiés sur des races de streptocoques d'origine scarlatineuse ou non scarlatineuse. [La souche entraînée avait été repiquée successivement 16 fois dans un mélange à parties égales de filtrat d'urine de scarlatin et de bouillon, afin que fut portée au maximum la faculté d'agglutination de ces streptocoques. Le pouvoir agglutinant du sérum des lapins avait été au préalable vérifié sur de nombreuses souches de streptocoques. Les taux d'agglutinations de ces sérums vis-à-vis de leur souche homologue était égal à 1 p. 5000].

Les épreuves d'agglutination ont porté sur 26 souches chirurgicales d'origines variées (septicémie dite mastoïdite etc.) et 16 souches scarlatineuses. Ces diverses souches cultivées en bouillon donnaient une culture stable et homogène ; on se servit des cultures de 24 heures. La lecture des épreuves fut faite après quatre heures d'étuve à 37°.

Les résultats obtenus sont les suivants, en comp-

tant comme positives les réactions obtenues au moins à 1 p. 500.

1^o SÉRUM PRÉPARÉ CONTRE LE STREPTOCOQUE NON ENTRAÎNÉ :

a) *action sur 16 souches scarlatineuses* : Les agglutinations ont été positives dans 12,5 % des cas ;

b) *action sur 26 souches chirurgicales* : agglutinations positives dans 11,5 % des cas.

2^o SÉRUM PRÉPARÉ CONTRE LE MÊME STREPTOCOQUE ENTRAÎNÉ :

a) *action sur 16 souches scarlatineuses* : agglutinations positives dans 15,3 % des cas.

b) *action sur 26 souches chirurgicales* : agglutinations positives dans 26,9 % des cas.

Il résulte de cette étude que le sérum provenant de lapins préparés avec la souche entraînée paraît avoir un pouvoir agglutinant à peine accru vis-à-vis des souches scarlatineuses de 12,5 % à 15,3 % et beaucoup plus fortement vis-à-vis des souches chirurgicales non scarlatineuses (de 11,5 % à 26,9 %) son action sur les streptocoques scarlatineux en particulier, se montre beaucoup moins étendue que ne l'est habituellement celles de la plupart de sérums préparés contre les streptocoques scarlatineux.

Pour résumer leur étude les auteurs du Val-de-Grâce concluent que l'aptitude du streptocoque à donner des sérums susceptibles de provoquer l'extinction de l'exanthème scarlatineux et la neutralisation des toxines, et d'agglutiner les streptocoques

scarlatineux ne sont pas modifiés par culture sur produits scarlatineux filtrés.

« Ces résultats semblent indiquer que les modifications, subies par le streptocoque après passage en urine scarlatineuse, correspond simplement à un transfert d'agglutination dans le sens attribué par Burnet au mot transfert.

III. — ÉTUDE DES SÉRUMS EXPÉRIMENTAUX

Le but de cette étude des sérums expérimentaux est de savoir jusqu'à quel point le streptocoque scarlatineux est différent des streptocoques ordinaires. Plusieurs auteurs ont essayé aussi de voir s'il était possible d'obtenir par la séro-agglutination une différenciation de ces germes.

Nous citerons ici encore les recherches de Saquepée, Liégeois et Fricker, dont l'expérimentation a porté sur 42 souches de streptocoques hémolytiques comprenant 15 scarlatins et 77 chirurgicaux. Ils ont utilisé dans leurs réactions deux sortes de sérums agglutinants.

1° Des sérums de convalescents ;

2° Des sérums expérimentaux de lapins.

Ces derniers étaient préparés suivant une méthode voisine de celles de Stevens et Dochez, après s'être assurés, au préalable que le sérum des animaux ne possédait pas de pouvoir agglutinant spontané vis-à-vis des races de streptocoques étudiées.

Les taux d'agglutination ont été recherchés de

1 p. 500 et de 1 p. 1000 en ce qui concerne les sérums expérimentaux et de 1 p. 250 à 1 p. 500 pour les sérums de convalescents. La lecture des résultats fut faite après 4 heures d'étuve à 37° et dix minutes d'exposition à la température du laboratoire. Après de nombreux essais quatre sérums de lapins furent retenus en raison de leur pouvoir agglutinant élevé allant de 1 p. 10.000 à 1 p. 15.000 vis-à-vis de la souche homologue. Des souches utilisées pour la préparation de ces quatre sérums ont été les suivants :

Deux souches scarlatineuses marquées « Dick₁ » et « Dick₅ » ;

Une souche scarlatineuse « Williams » ;

Une souche chirurgicale « W » provenant d'une mastoïdite sans rapport connu avec la scarlatine.

Les pourcentages d'agglutinations furent les suivants :

I. — Sérums expérimentaux de lapins.

1^o Action sur les sources chirurgicales.

	Proportions p. 100 des souches agglutinées
Sérum préparé à l'aide de « Dick ₅ »	18,5
Sérum — — — « Dick ₁ »	37,7
Sérum — — — « Williams »	33,6
Sérum — — — « W » (chirurgical).	48,1

2° Action sur les souches scarlatineuses.

	Proportions p. 100 des souches agglutinées
Sérum préparé à l'aide de « Dick ₅ »	76,5
Sérum — — — « Dick ₁ »	73,3
Sérum — — — « Williams »	33,5
Sérum — — — « W » (chirurgical) ..	66,6

II. — Sérums de convalescents.

Ces épreuves furent faites à l'aide d'un mélange de trois sérums de convalescents :

1° Action sur les souches chirurgicales. — Elles furent agglutinées dans 29, 4 p. 100 des cas.

2° Action sur les souches scarlatineuses. — Elles furent agglutinées dans 73, 6 p. 100 des cas.

Conclusions. — Les sérums expérimentaux Dick₁ et Dick₅ agglutinent les souches scarlatineuses dans une proportion élevée (73,3 et 76 5 %) et comparable à celle du sérum de convalescents (73,6 %).

Toutefois un nombre important de streptocoques scarlatineux, échappent à leur action.

Par contre ces sérums qui sont préparés à partir de souches scarlatineuses se montrent agglutinants à l'égard d'une proportion appréciable de streptocoques chirurgicaux [18,5 et 37, 7 %].

Le sérum W, préparé au moyen d'une souche chirurgicale, agglutine plus électivement les souches scarlatineuses (66,6 %) que les souches chirurgicales (48,1).

Dans l'Ensemble, ces résultats « disent les auteurs » n'autorisent donc pas à établir une séparation bien tranchée entre le streptocoque chirurgical et le streptocoque scarlatineux.

CHAPITRE III

SÉROTHÉRAPIE-ANTISCARLATINEUSE

Elle a été tentée à l'aide de sérums anti-streptococciques et de sérums de convalescents.

1^o ACTION DES SÉRUMS ANTI-STREPTOCOCCIQUES

Plusieurs tentatives ont été faites depuis les travaux de Bergé, pour traiter la scarlatine par des sérums anti-streptococciques :

En 1895, Marmorek et Aranson préparent un sérum monovalent. Favel, Meyer, Ruppel préparent des sérums polyvalents.

Le sérum qui, à cette époque paraît avoir été le plus intéressant et le plus logique est le sérum anti-streptococcique polyvalent employé par Moser en raison de son apparente spécificité, ayant été préparé par inoculations de plusieurs races de streptocoques provenant de scarlatineux. Ce sérum fut essayé en Allemagne, en Autriche, en Russie. Les résultats obtenus furent médiocres. Aujourd'hui, on profite des acquisitions récentes sur les rapports entre certains streptocoques et la scarlatine pour en faire bénéficier le traitement de cette maladie. Les

recherches de Dick ont mis hors de conteste le rôle capital que joue dans la scarlatine le streptocoque hémolytique retrouvé avec une si grande fréquence dans la gorge des scarlatineux et permis la préparation de sérums rationnels.

Cette préparation peut se faire soit suivant la méthode de Dick qui consiste à injecter au cheval des doses de toxines progressivement croissantes, soit suivant la méthode de Dochez qui consiste à injecter une grosse masse de gélose sous la peau du cheval dans laquelle on fait pénétrer ensuite des cultures vivantes de streptocoques scarlatineux : on obtient ainsi un sérum à la fois antimicrobien et antitoxique.

Les procédés utilisés par les auteurs des différents pays dérivent plus ou moins de ces méthodes.

Il est possible, grâce à ce que l'on sait de la toxine de sélectionner les races de streptocoques qui serviront à la préparation du sérum, de choisir des streptocoques non seulement hémolytiques, mais toxigènes capables de donner en culture une exotoxine très active décelable par la réaction de Dick.

Deux moyens permettent de mesurer la valeur antitoxique d'un tel sérum :

1^o On peut rechercher combien 1 cc. de sérum neutralise de doses cutanées ou doses-Dick de toxine streptococcique.

Il suffit, pour cela d'injecter à des sujets réceptifs des mélanges en proportion diverses du sérum et de

la toxine et de voir dans quelles limites s'obtient la neutralisation ;

2° On peut rechercher à quelle dilution extrême ce sérum donne le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton dans un cas d'exanthème scarlatineux. Il faut, pour cela avoir des scarlatineux à la période d'Etat.

On apprécie ainsi la valeur antitoxique d'un sérum donné.

INDICATIONS DE LA SÉROTHÉRAPIE.

Des essais nombreux se poursuivent dans tous les pays : on peut citer les travaux de Dick, Park, Dochez, Trask, Bly en Amérique, de Robb en Angleterre, de Zikowsky, Chodzko en Pologne, d'Ochsenius, Bormann, Hommsen, Hüssler, Lenthe, Friedmann en Allemagne, de Dzerjkosky en Russie, de Liverani en Italie, d'Andersen en Hollande, de Gonzalès en Argentine, en France : Zoëller, Debré, Lamy, Nobécourt, Lafaille, Martin.

Parmi ces auteurs, si quelques-uns comme Stevens et Dochez conseillent de traiter systématiquement par la sérothérapie tous les cas de scarlatine, la plupart réservent ce traitement à certains cas seulement. Ils remarquent avec raison, que les scarlatines normales guérissent sans aucune intervention et se demandent si, dans ces cas, il n'y a pas plus d'inconvénients que d'avantages à injecter systématiquement du sérum à tous les malades et à

provoquer ainsi une sensibilisation de l'organisme susceptible de se traduire par des accidents sérieux lors d'une injection ultérieure de sérum.

Ils s'accordent, par contre, à préconiser la sérothérapie dans les cas suivants :

1^o Scarlatines sévères d'emblée (avec température très élevée, tachycardie, exanthème foncé, vomissements, troubles nerveux et respiratoires) ;

2^o Scarlatines secondairement malignes ;

3^o Scarlatines des débilités (pneumoniques, cardiaques, rénaux, tuberculeux et surtout rougeoleux)

Nous allons voir ce que les divers auteurs Français et Etrangers ont conclu de leurs recherches sur ce sujet. Nous citerons en particulier en France les observations de MM. Zoëller et Nobécourt.

I. — Observations de Zoëller.

Zoëller a utilisé le sérum mis à sa disposition par O'Brien et qui donnait le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton à 1 ‰, 1 cc. de ce sérum neutralisait plus de 1000 doses Dick. L'auteur nous rapporte les observations de deux scarlatineux traités, nous les résumons ci-dessous :

1^o OBSERVATION DE ZOELLER.

Le premier était très affaibli par une grippe dont il relevait à peine et qui s'était accompagnée de complications pulmonaires, lorsqu'il contracta la scarlatine. Il fut traité

par la sérothérapie. Il reçut 20 centimètres cubes de sérum. Le lendemain la température tombait de 39°8 à 37°9, le pouls de 110 à 100 ; l'exanthème et la dysphagie disparaissaient.

Le malade demeura apyretique, sauf une petite élévation à 39°5 le 9^e jour, coïncidant avec des douleurs articulaires d'origine sérique qui disparurent rapidement.

2^o OBSERVATION DE ZOELLER.

Le deuxième sujet à qui nous avons voulu accorder le bénéfice de la sérothérapie, raconte Zoëller avait ceci de particulier qu'à deux reprises différentes, il avait présenté antérieurement une albuminurie massive oscillant entre 2 et 3 gr. ; la première fois ce fut à l'occasion d'une rougeole bénigne en novembre 1925 ; la seconde fois au moment d'une angine pultacée banale : cette fois l'albuminurie se prolongea une huitaine de jours et s'accompagna de la présence dans les urines de quelques cylindres épithéliaux et de globules rouges. Aussi ce ne fut pas sans inquiétude que quelques semaines plus tard nous vîmes ce sujet contracter la scarlatine, nous signalons au passage que la réaction de Dick pratiquée antérieurement chez lui, avait été positive.

Le jour de notre examen la température est à 39°5, le pouls à 130, l'exanthème s'étend largement sur le tronc et sur les flancs. Le malade est agité et anxieux. Nous pratiquons par voie intramusculaire une injection de 20 cmc. de sérum.

L'amélioration se fait sentir le lendemain matin : l'exanthème a fortement pâli ; le malade est calme ; la température est à 38°2 ; le pouls bat à 110. Une nouvelle injection de 10 cmc. est pratiquée. La fièvre décroît plus lentement que

chez le premier sujet. Le malade est convalescent au 7^e jour. L'exanthème avait complètement disparu dès le 3^e jour. Convalescence sans incidents ; desquamation légère au 15^e jour.

L'effet sur l'albumine est particulièrement intéressant : les urines recueillies le matin du 2^e jour contiennent 6 gr. 70 d'albumine par litre (5 gr. 36 pour 800 cmc. d'urine en 24 heures) le lendemain l'albumine tombe à 0 gr. 60 par litre (0 gr. 90 pour 1500 cmc. en 24 h.) le 4^e jour elle est à 0 gr. 42, le 5^e jour on ne trouve plus que des traces d'albumine, puis elle disparaît.

Les urines du premier jour, prélevées avant la sérothérapie, contenaient de la toxine streptococcique qu'il nous fut facile de mettre en évidence après filtration. Le lendemain, dans l'après-midi, les urines du malade, ne contenaient plus de toxine streptococcique décelable

Chez notre sujet particulièrement fragile au point de vue rénal il ne fut sans doute pas sans utilité de neutraliser de façon précoce la toxine streptococcique éliminée par le rein.

L'auteur conclut qu'on peut tenter l'usage d'un sérum purifié au début des scarlatines graves. Il reconnaît à la sérothérapie une action préventive contre les complications.

II. — Observations de P. Nobécourt, R. Martin, P. R. Bize et A. Lafaille :

Nous reproduisons quelques-unes des observations rapportées par les auteurs.

1^o MALADES CONVENABLEMENT TRAITÉS ET GUÉRIS.

A) *Scarlatines malignes hypertoniques.*

I. — OBSERVATION H. P., n^o 694 DES AUTEURS.

I. Anna, polonaise, 9 ans, entre le 14 juin 1928. Elle est malade depuis 24 heures.

La veille elle a eu deux vomissements et a dû s'aliter avec une forte angine, une température élevée. Une épidémie de scarlatine sévissant dans l'Etablissement depuis quelques semaines, l'enfant est immédiatement dirigée sur l'hôpital.

A son entrée, la scarlatine est évidente, bien que l'éruption ne soit visible que sur l'abdomen et la racine des cuisses. L'angine, intense, est érythématopultacée ; elle s'accompagne d'une légère adénopathie sous maxillaire. L'état général ne semble pas très grave ; la température est à 39^o2 et baisse le soir à 39 ; le pouls bat à 130.

Rien ne pouvait faire songer à une forme maligne de scarlatine ; toutefois deux points retenaient notre attention chez notre malade ; la nationalité polonaise (en Pologne, les scarlatines sont souvent fort graves) et le fait qu'une de ses camarades, polonaise aussi, était morte d'une angine érythémato-pultacée qui, brusquement le 3^e jour s'était aggravée et avait entraîné la mort en quelques heures. Nos craintes ne devaient être que trop fondées.

Le lendemain matin, lorsque nous revoyons la malade, le tableau est complètement transformé. Elle est inerte dans son lit, subcomateuse, les yeux demi-fermés ; elle ne s'inté-

resse à rien et ne répond pas aux questions. La température est montée à 40°6 ; le pouls presque incomptable bat à 180 ; la tension artérielle est à 7 1/2-6. L'éruption reste toujours discrète, mais de larges placards rouges, cyanotiques sont visibles au niveau des genoux, des régions fessières, des coudes et même de l'abdomen. Le foie déborde de deux travers de doigts le rebord costal. La rate n'est pas perceptible. Les urines sont foncées, rares, mais ne contiennent pas d'albumine.

Immédiatement, devant cet état à peu près désespéré on fait à 9 heures de l'huile camphrée, de l'extrait surrénal et 90 cmc. de sérum antiscarlatineux, les résultats de cette sérothérapie sont excellents : cinq heures après les injections, vers 2 heures, l'enfant sort de sa torpeur ; elle reprend complètement connaissance vers les 5 heures et n'a plus à cette heure que 39°5 ; le lendemain matin la température tombe à 37°8 ; le pouls à 115 ; le surlendemain la température est à 36°8 le pouls à 90.

L'Evolution par la suite est normale, mise à part une légère réascension de température, vers le 22 juin, répondant à de petits accidents sériques.

En résumé ; scarlatine peu grave pendant les 48 premières heures, puis prenant le 3^e jour un caractère de haute malignité : Une seule injection de 90 cmc. de sérum anti-scarlatineux suffit à juguler les accidents dont le pronostic semblait désespéré.

II. — OBSERVATION 1612.

B..., 4 ans 1/2. Scarlatine très grave avec 41°, pouls filant gros foie, etc., on injecte 110 cmc. Chute rapide de la température. Suites normales sauf adénite le 23^e jour.

III. — OBSERVATION 1542.

L... A., 3 ans 1/2. Scarlatine maligne, hypertoxique. On injecte 180 cmc. Très rapidement la température tombe. L'état général s'améliore. Suites normales sauf otite simple le 5^e jour.

B) *Scarlatines hypermalignes avec syndromes infectieux secondaires.*

IV. — OBSERVATION 1608.

L..., 5 ans. Scarlatine très grave, hypertoxique faisant craindre une mort rapide. Température à 41°5. On injecte 230 cmc. de sérum ; très rapidement la température tombe, le pouls s'améliore, l'éruption sort, la langue redevient humide. Suites normales sauf otite le 6^e jour et abcès sérique à streptocoque banal qui nécessite une incision.

V. — OBSERVATION 1517.

M... Ch., 8 ans. Scarlatine maligne avec ataxo-adynergie, éruption livide, langue rôtie, gros foie, puis rapidement otite grave.

On injecte à partir du 7^e jour 115 cmc. de sérum. On note une légère amélioration des signes généraux, mais l'otite

s'aggrave et il y a destruction complète de deux oreilles moyennes. En outre surviennent de nombreux accès sériques qui nécessitent 4 incisions. Convalescence très lente.

C) *Scarlatine associée à la diphtérie.*

VI. — OBSERVATION 1503.

A... M., 12 ans. Scarlatine ordinaire, mais le pharynx est tapissé d'une fausse membrane diphtérique. On injecte 50 cmc. de sérum antiscarlatineux et, parallèlement, on poursuit la sérothérapie antidiphtérique chute de la température dès le 4^e jour.

Suites normales, sauf une poussée adénite le 10^e jour.

D) *Scarlatine moyennement grave.*

VII. — OBSERVATION 1461.

L... E., 11 ans. Scarlatine moyenne mais avec éruption¹ intense, on injecte 70 cmc. de sérum. Chute de la température en 2 jours. Suites normales, sauf une réascension thermique le 13^e jour, en rapport avec une poussée d'adénoïdite.

2^o *Malades convenablement traités et décédés.*

A) MALADES AMÉLIORÉS PUIS DÉCÉDÉS
AU COURS DE SYNDROMES INFECTIEUX SECONDAIRES.

Exemple : VIII. Obs. 1452.

D... F., 4 ans. Scarlatine très maligne avec agitation, délire, éruption livide, pouls filant, température à 41°, langue sèche.

On injecte 155 cmc. de sérum. L'état général s'améliore, la température baisse, on croit le malade sauvé, mais la température remonte et se produisent des adénophlegmons diffus dans les régions cervicale et presternale; trois incisions donnent du pus contenant du streptocoque banal. L'état général devient franchement mauvais. Décès le 17^e jour.

B) SCARLATINES MALIGNES ET DIPHTÉRIE ASSOCIÉES.

Ex. : IX. Obs. 1382.

W. P..., 2 ans 1/2. Scarlatine grave avec érythème intense, hyperthermie, tachycardie, agitation et délire Pharynx tapissé d'un enduit membraneux diphthérique. En plus du sérum antidiphthérique, on injecte 110 cmc. de sérum antiscarlatineux sous la peau et dans les muscles, dès le 2^e jour. A la suite ébauche de chute de la température et amélioration de l'état général. Mais rapidement, réascension thermique, température oscillante, érythème infectieux secondaire; apparition d'un phénomène d'Arthus gangréneux le 12^e jour. Mort le 20^e jour dans les convulsions.

C) SCARLATINES MALIGNES NON AMÉLIORÉES.

Ex. : X. Obs. 1665.

G. G..., 5 ans 1/2. Scarlatine très maligne avec éruption purpurique, langue rôtie, enduit diphtéroïde, mais non diphthérique sur les amygdales, hyperthermie, pouls filant.

On injecte précocement 290 cmc. de sérum; il n'a aucune action. L'affection du pharynx devient un véritable noma; à

l'érythème de la scarlatine se surajoute un érythème infectieux purpurique. Décès le 4^e jour, avec convulsions.

3^o *Malades insuffisamment ou trop tardivement traités.*

Ex. XI. Obs. 1478.

P. P..., 6 ans. Scarlatine maligne apparue deux jours après une intervention chirurgicale pour luxation de la hanche. Infection secondaire de la plaie opératoire, prenant l'allure d'une gangrène bronzée. La plaie et l'hémoculture donnent des streptocoques hémolytiques.

On injecte 200 cmc. de sérum à partir du 4^e jour et on lave la plaie avec le même sérum. Aucune modification ne se manifeste ni dans l'état général, ni au niveau de la plaie. C'est un véritable état septicémique. Décès le 10^e jour.

III. — Travaux étrangers.

Hommsen, en Allemagne, a obtenu, avec le sérum antiscarlatineux, de très bons résultats, l'action du sérum lui paraît hors de doute à condition de faire les injections le plus tôt possible et de se servir de fortes doses.

Lenthe a traité par la sérothérapie 44 cas de scarlatine, en injectant dans les quatre premiers jours, une dose de sérum variant de 25 à 50 cc. selon la gravité du cas.

Dans 22 cas, il a obtenu une chute de la température dans les 24 à 36 heures, avec amélioration rapide de l'état général.

Dans 13 cas, la température n'est tombée qu'après 3 à 5 jours.

Dans 9 cas, le sérum n'a eu aucune influence sur la maladie. L'emploi du sérum n'a jamais fait éviter les complications, les accidents sériques ont été fréquents.

Hüssler a employé le sérum de Dochez dans 34 cas de scarlatines graves et moyennes; il a injecté des doses variant de 25 à 40 centimètres cubes, le plus tôt possible.

Le sérum avait une influence antitoxique indubitable, mais il n'influa guère sur l'évolution des complications précoces ou tardives.

Friedman a obtenu des résultats remarquables par l'emploi du sérum de Dochez (40 à 50 cc. dans les muscles). « Ce sérum n'agit cependant que sur les phénomènes toxiques qui produisent la plupart des signes de la scarlatine. Il est impuissant contre les complications septiques. » L'auteur lui trouve une supériorité incontestable sur le sérum des convalescents.

Todorovitch a étudié l'action du sérum Dochez-Dick. Il conclut de ses travaux que par cette sérothérapie « la mortalité est tombée de 50 %, et se réduit à 0 si l'on considère que les cas mortels qui ont subi ce traitement étaient des cas où la mort survint quelques heures après l'admission à l'hôpital ». A part ces cas, l'efficacité du sérum Dick-Dochez était considérable; la température baissait, les signes

généraux s'amélioraient, l'exanthème disparaissait, les malades devenaient calmes.

En Pologne, Zikoſwky a essayé un sérum de Moser-Dick concentré, qui a l'avantage de présenter une action curative à des doses plus faibles que le sérum ordinaire. 73 cas de scarlatines graves ont été traités ainsi :

Dans 39 cas les résultats furent excellents. En un temps très court (12-24 heures) les malades devenaient subfébriles, voire même apyrétiques, le pouls et l'état général étaient heureusement influencés.

Dans 30 cas l'action fut très nette. L'état du cœur et l'état général s'amélioraient. La température tombait en lysis en plusieurs jours.

Dans 4 cas le sérum resta sans action. Mais dans ces cas, *a priori* on pouvait s'attendre à un résultat négatif. Il y avait en effet une scarlatine septicémique, une angine gangréneuse chez un enfant de 9 mois, une scarlatine grave avec empyème du sinus maxillaire provoquant une septicémie ; une récurrence de scarlatine au cours de la 5^e semaine avec diphthérie.

Au total la mortalité, parmi ces cas graves traités, atteignit 5,50 % alors qu'elle atteignait le taux de 15 à 20 % parmi les cas graves non traités, au cours de la même épidémie.

« Le sérum anti-scarlatineux concentré, conclut l'auteur, a une action antitoxique curative ; les cas graves et surtout toxiques sont justiciables de l'emploi de ce sérum dont une dose de 20 cc. suffit

en général. Les complications de la scarlatine ne sont ni inévitables, ni influençables par cette thérapeutique. »

Dzerjowsky, Fain, Ponomarew, en Russie, concluent à une « amélioration marquée de l'état général et de celui des systèmes vasculaires et nerveux. On observe le plus souvent une chute critique de la température, parfois une chute en lysis pendant 2 ou 3 jours. Si l'injection est faite le 2^e et 3^e jour de la maladie l'exanthème pâlit et ne s'étend pas; l'angine diminue d'intensité ».

Liverani, en Italie, a traité par le sérum anti-scarlatineux de l'Institut sérothérapique de Milan, 14 enfants âgés de 4 à 10 ans, atteints de scarlatines graves; ils reçurent 12 cc. de sérum en injection intramusculaire. Les symptômes s'amendèrent et la durée de la maladie fut raccourcie; deux fois la fièvre cessa tout de suite.

D'une façon générale, ces auteurs ont obtenu de bons résultats par l'emploi du sérum anti-scarlatineux dans les cas graves. Sous son influence le taux de la mortalité aurait considérablement baissé. Dans les cas mortels, la terminaison fatale ne serait pas imputable à la scarlatine seule, mais à des syndromes infectieux secondaires, à la diphtérie associée, à un noma buccal (Nobécourt) ou à l'âge très jeune des malades.

Par contre, dans les cas où la guérison a été obtenue, ces véritables résurrections sembleraient bien avoir été le fait du sérum.

Ils pensent que la sérothérapie n'influence pas les complications précoces survenues pendant le traitement, et n'a aucune influence prophylactique vis-à-vis des complications tardives, apparues alors même que l'immunité passive conférée par le sérum devait encore exister.

« Les complications qui ne sont pas dues à un pyogène banal, dit Nobécourt, les complications véritablement scarlatineuses (rhumatisme, endocardite, peut-être même néphrites) pourraient, elles, être améliorées par le sérum. »

Bien des auteurs, cependant, reconnaissent au sérum antistreptococcique une action sur les complications de la scarlatine.

Bormann, en Allemagne, ayant traité 102 malades graves, en leur injectant avant le quatrième jour des doses de 25 à 50 cc. de sérum a observé des complications tardives chez 46 % d'entre eux, alors que ce taux se montait à 53 % chez les malades non traités par la sérothérapie.

Robb, en Angleterre, qui a utilisé le sérum de Dochez, au cours d'une grave épidémie de scarlatine, a constaté la rareté des complications chez les 14 malades qu'il a traités dès le début.

Chodzko s'est servi d'un sérum préparé par l'Institut d'Hygiène de l'Etat polonais. Il compare les pourcentages des complications chez les malades traités et chez ceux qui n'ont pas été traités.

a) Pourcentage des complications dans la 2^e période de la maladie.

Cas non traités par le sérum : 50 %.

Cas traités : 18 %.

b) Pourcentage des cas de néphrites :

Cas non traités : 33 %.

Cas traités : 14 %.

c) Fréquence des complications d'après la date à laquelle le traitement sérothérapique a été institué :

1^o au 2^e jour de la maladie. 0 %

3^e jour 25 %

4^e jour 40 %

Preisich à Budapest a obtenu des résultats analogues.

Quelques auteurs, Cantacuzène en particulier, pensent que le sérum antistreptococcique donne, sans doute, des résultats favorables dans les formes bénignes, moyennes et dans certaines formes hyperpyrétiques, mais reste à peu près sans effet sur les formes malignes hyperpyrétiques, celles qui tuent en 24 ou 48 heures et qui donnent une mortalité dépassant 90 %. Dans ce dernier cas, d'après l'auteur roumain on obtiendrait les meilleurs effets par l'emploi du sérum des convalescents. Ceci nous amène à parler du sérum des convalescents.

II. ACTION DU SERUM DE CONVALESCENTS

Il a été étudié par de nombreux auteurs. Nous citerons les travaux de Cantacuzène en Roumanie, de Langer en Allemagne, qui reconnaissent à ce

sérum une efficacité thérapeutique plus grande que celle des sérums antistreptococciques et en tirent des arguments contre l'étiologie streptococcique de la scarlatine. Cantacuzène a fait une statistique basée uniquement sur le traitement des formes très graves de scarlatine, les seules où puisse juger de l'efficacité réelle du traitement. Il a employé du sérum récolté de 4 à 7 semaines après le début de la maladie ou 3 à 6 semaines après le début de la convalescence. Il a fait un mélange des sérums ainsi obtenus et ne l'a guère employé que dans les formes graves et vouées à une mort à peu près certaine, l'injectant à la dose de 25 à 100 centimètres cubes dans les muscles ou les veines malades.

Les effets de ce sérum seraient plus nets que ceux du sérum de cheval normal ou du sérum de Moser. Ils seraient remarquables sur les formes sévères à condition d'agir dès le début. La température tomberait 24 à 48 heures après l'injection, l'état général s'améliorerait rapidement ; les complications rénales seraient plus rares.

Le tableau suivant résume, pour la période 1922-1927 les nombres de cas de scarlatine traités dans le service du Professeur Cantacuzène avec les résultats globaux obtenus par la sérothérapie au moyen du sérum de convalescents.

Années	Nombre de cas soignés	Nombre de cas mortels	Mortalité générale	Cas toxiques	Cas toxiq. traités par sérum	Mortalité des cas traités	Pour cent des cas guéris
1922..	187	9	4,8 %	4	0	»	»
1923..	164	9	5,4 %	6	4	25 %	75 %
1924..	341	19	5,5 %	15	15	40 %	60 %
1925..	291	23	7,8 %	18	18	33,3%	66,6 %
1926							
1927..	1.040	45	4,3 %	26	21	19 %	81 %
Total.	2.023	105		69	58		

En moyenne, donc, la mortalité des cas, qui sans la sérothérapie aurait été totale, n'a été, sous l'effet du sérum de convalescent que de 29, 3 %.

Langer, en Allemagne, a étudié l'action du sérum de convalescent lors de l'épidémie qui frappa Brunn en 1923-1924. Les sujets atteints de formes toxiques recevaient, en injections intramusculaires, une moyenne de 50 cc. de sérum.

La mortalité globale qui en, 1923, alors que le sérum n'était pas encore employé, atteignait le taux de 5,47 %, est tombée, avec son emploi à 3,77 % en 1924.

Après une légère et courte ascension de température, la défervescence se produisait en 12 ou 24 heures ; l'état général s'améliorait rapidement ; l'exanthème, par contre, n'était pas influencé ; la desquamation non plus.

Quant aux complications, si elles n'ont pas toujours pu être évitées, elles auraient été, du moins, généralement bénignes.

En résumé, pour ces auteurs la discordance serait frappante entre la valeur curative « plutôt

médiocre » des sérums antistreptococciques qui n'auraient, en particulier, aucune action sur les formes malignes hypertoxiques et l'efficacité souvent souveraine du sérum de convalescents qui sauverait les 4/5 des malades auxquels il est administré. Cette discordance leur donne à penser que l'antigène qui assure au second ses qualités hautement spécifiques fait défaut dans la préparation du premier, qui n'aurait d'action que sur la partie streptococcique de l'affection.

Cette conclusion leur sert d'argument contre la théorie qui fait du streptocoque l'agent étiologique de la scarlatine.

CONCLUSIONS

I. — L'Emission par le streptocoque scarlatineux d'une toxine diffusible active sur le derme, plaiderait certes, en faveur de l'étiologie streptococcique de la scarlatine. Mais le fait que des streptocoques non scarlatineux jouissent de cette même propriété semble avéré et ébranle sérieusement la théorie de la spécificité du streptocoque scarlatineux.

II. — L'Etude de la séro-agglutination ne permet pas encore de conclusion précise sur l'étiologie de la scarlatine.

Certains auteurs considèrent l'agglutination comme réellement spécifique c'est-à-dire capable, à elle seule de différencier les streptocoques scarlatineux de tous les autres microbes. D'autres n'accordent à l'agglutination qu'un crédit limité en raison de son irrégularité, certaines souches scarlatineuses n'étant pas agglutinées par les sérums scarlatineux et d'autre part, les sérums scarlatineux pouvant agglutiner des streptocoques étrangers à la scarlatine.

Les recherches effectuées sur ce point dans le laboratoire du Val-de-Grâce n'autorisent pas, dans

leur ensemble, à établir une séparation bien tranchée entre un streptocoque scarlatineux et les streptocoques d'autres origines.

III. — Le sérum antistreptococcique scarlatineux a une valeur curative réelle. Mais il semble n'agir que sur la partie streptococcique de la scarlatine alors que le sérum de convalescent semble avoir une efficacité souveraine. Cette différence dans la valeur curative des deux sérums donne à penser que l'antigène (probablement virus invisible) qui assure au second ses qualités hautement spécifiques, fait défaut dans la préparation du premier.

Vu : le Président de la thèse,
L. TANON

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- Alexander (Joë)*. — The Lancet, 1925, vol. 209, p. 1321.
- Baccicheti*. — Recherche sur la réaction cutanée comme moyen de déceler la réceptivité à la scarlatine (La Clinique pédiatrique, juin 1926).
- Banciu (O.)*. — Sur la fréquence et les caractères de spécificité des streptocoques hémolytiques isolés chez les scarlatineux (Soc. Roum. de Biol. in C. R. Soc. de Biol., 93, 1925, p. 722).
- Basilewski et Selikine*. — Contribution à l'étude de l'agglutination des streptocoques de la scarlatine (Journ. microb., 3, 1926, p. 34).
- Baxter*. — Sérothérapie de la scarlatine (Chicago Ped. Soc., 26 mai 1926).
- Bergé*. — Pathogénie de la scarlatine. Thèse de Paris, 1895.
- Besredka et Dopter*. — Contribution à l'étude du rôle des streptocoques au cours de la scarlatine (Ann. de l'Inst. Pasteur, 18, 1904, p. 373).
- Blake et Trask*. — Therapeutic val. of scarlatinal antitoxin (New-York states Journal of med., 15 déc. 1925, p. 1093).
- Blake, Trask et Lynch*. — Treatment of scarlet fever with scarlatinal antistreptoc. serum (Jour. Am. Med. Ass., 1^{er} mars 1924, p. 172).
- Blake et Trask*. — Treatment of scarlet fever with scarlatinal antitoxin (Journ. Am. Med. Ass., 23 mars 1925, p. 1596).

- Bliss (W. P.).* — A biological study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever (Bull. Johns Hopkins hosp., mai 1920, p. 173-176).
- Bly.* — Treatment of scarlet fever (New-York states Journ. of med., 1^{er} avril 1926, p. 309).
- Bormann.* — Expériences faites avec le sérum antiscarlatineux (Deutsche Mediz. Wochenschrift, t. LIII, 1927, p. 1169).
- Brauch et Edward.* — The relation of Dick's test to scarlet fever (Journ. Am. Med. Ass., 82, 19 avril 1924, p. 1260).
- Bristol.* — Origine streptococcique de la scarlat. (Am. J. of med. sc., déc. 1923).
- Brokman (H.).* — C. R. Soc. Biol., 1927, vol. 1, p. 1481.
- Brokman (H.), Mayzner (M.).* — C. R. Soc. Biol., 1927, vol. p. 1480).
- Brokman (H.), Hirzfeld (H.), Mayzner et Przesnycki.* — Recherches sur la pathogénie de la scarlatine (Soc. Polonaise Biol. in C. R. Soc. Biol., 1925, 93, p. 944-946).
- Brown (W. A.).* — Brit. Journ. of Children's disea, 1927, vol. 22, p. 71.
- Burnet (Et.).* — Action d'entraînement entre races et espèces microbiennes (Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis, 14, n° 4, déc. 1925, p. 384).
- C. R. Soc. Biol., 1927, vol. 2, pp. 436, 511, 513 et 688.
- Cantacuzène (I.) et Banciu (O.).* — Modifications subies par des streptocoques d'origine non scarlatineuse au contact de produits scarlatineux filtrés (C. R. Académie des Sciences, 182, 1926, p. 1185).
- Pouvoir agglutinant du sérum de lapins inoculés avec des produits scarlatineux (C. R. Soc. Biol., 93, 1925, p. 725).

Cantacuzène. — Traitement de la scarlatine par le sérum de convalescents (Bull. de l'office international d'hygiène publique, 1926, n° 7, p. 745).

Gelarek (I.) et Sparrow. — Bull. de l'off. int. d'Hyg. publique, 1926, p. 1116.

Chodzko. — L'épidémie actuelle de fièv. sc. à Varsovie (Bull. off. Int. Hy. pub., 1926, p. 1295).

Ciuca et Manolui. — La valeur diagnostique des streptocoques hémolytiques isolés dans les cas de scarl. (C. R. Soc. Biol., 93, 1925, p. 1618).

Ciuca et Craciunescu. — Sur l'interprétation du phénomène d'extinction de Schultz et Charlton dans la scarl. (C. R. Soc. Biol., 94, 1926, p. 894).

Claude Kev, Cartney (Mc.) et Garrity (Mc.). — The Lancet, 1925, vol. 208, p. 230.

Cochez. — Scarlatine (La Pédiatrie, 1^{er} juin 1924).

Cotoni, Cesari, Gorowitz et Truche. — Ann. Inst. Past., 1927, p. 1273.

Debré (R.). — La réaction de Dick et l'immunisation active contre la scarlatine (Presse médicale, 18 mars 1925).

— Scarlatine (Annales de médecine, t. XIX, n° 5, mai 1926).

— Diagnostic et traitement de la scarlatine par un sérum (C. R. Société médic. des hop., 11 fév. 1927).

Debré (R.) et Lamy (M.). — L'épreuve de Dick au cours de la scarlatine. Virage de la réaction ; établissement de l'immunité (C. R. de la Soc. de Biologie, t. 96, 1926, p. 764).

— Variations dans le pourcentage des sujets présentant une réaction de Dick positive. Influence de l'âge, du milieu. Immunisation spontanée occulte contre la scarlatine (C. R. de la Soc. de Biologie, t. 96, 1926, p. 240).

- La dose de toxine à utiliser pour la réaction de Dick (C. R. de la Soc. de Biologie, t. 96, 1926, p. 245).

Debré (R.), Lamy (M.) et Bonnet (H.). — Notre expérience sur la réaction de Dick et sa valeur au point de vue de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine (Bull. et Mémoires de la Soc. méd. des hop. de Paris, 19 mars 1926, p. 476).

- Les découvertes récentes sur l'étiologie, la prophylaxie et le traitement de la scarlatine (La Pédiat. prat., n° 23, 15 avril 1927).
- Etudes et réflexions sur la réaction de Dick et l'immunité de la scarlatine (Annales de Médecine, mai 1926, n° 5).
- Valeur pour le diagnostic et le traitement de la scarlatine d'un sérum préparé suivant les principes de G. P. et G. H. Dick. Mode de préparation et titrage du sérum, (Bull. et M. Soc. med. des hôpitaux, 11 févr. 1927).

Dick (G. F.) et Dick (G. H.). — Experimental inoculation in scarlet fever (Journ. Am. Med. Ass., 77, 3 sept. 1921, p. 782).

- The etiology of scarlet fever (Journ. Am. Med. Ass., 82, 26 janv. 1924, p. 301).
- Scarlet fever toxin in preventive immunisation (Journ. Am. Med. Ass., 82, 16 fév. 1924, p. 544).
- A skin test for susceptibility to scarlet fever (Journ. Am. Med. Ass., 82, 26 janv. 1924, p. 265).
- The prevention of scarlet fever (J. Am. Med. Ass., 83-84 22 juillet 1924).
- A scarlet fever antitoxin (J. Am. Med. Ass., 82, 19 avr. 1924, p. 1246).
- A method of recognizing scarlet fever streptococci (Journ. Am. Med. Ass., 84, 14 mars 1925, p. 802).

- Results with the skin test for susceptibility to scarlet fever. Preventive immunisation with scarlet fever toxin (Journ. Am. Medi. Ass., 84, 14 mars 1925, p. 1477).
- Dick (C. H.)*. — Resume of the litterature on scarlet fever (Journ. am. of diseases of Child., 28, n° 4, 1924, p. 484).
- The Lancet, 1925, vol. 84, p. 1477.
- Dochez (A. R.), Avery (O.-T.), et Lancefield (R. C.)*. — Studies in the biology of streptococcus (Journ. of exp. med., 30, n° 1, juillet 1919).
- Dochez (A. R.) et Bliss (W. P.)*. — Biologic study of hemolytic streptococci from throat of patients suffering from scarlet fever (Journ. Am. med. ass., 74, 5 juin 1924, p. 1600).
- Dochez et Sheman*. — The signification of streptococcus hemolyticus to scarlet fever (Journ. Am. Med. Ass., 82, 17 mars 1924, p. 1660).
- Durand et Sedaillon (P.)*. — Classification des streptocoques hémolytiques (Arch. Inst. Past. de Tunis, 14, n° 1, janv. 1925, p. 1).
- Dyer (E.), Carton (W.) et Sockrider (B.)*. — Public Health., 1925, n° 13, vol. 40.
- Dzerjgowsky (W. S.) et Faïn (S. E.) et Ponomarew (A. W.)*. — Sur le mode de préparation du sérum antiscarlatineux, antitoxique et sur les résultats de son application clinique (Archives des sciences biologiques (en russe), t. XXVII, p. 171 (Résumé en français, p. 203).
- Franklin, Stevens et Dochez*. — Studies on the biology of streptococcus (Journ. of. experim. med., 44, n° 4, p. 1926).
- Friedmann (V.) et Deicher*. — Sur l'étiologie et la thérapeutique spécifique de la scarlatine (Deutsche Mediz. Wochenschrift, t. LI, p. 1894 et 1938).
- Gatwood*. — Journ. Am. Med. Ass., 1924, vol. 83, p. 494.

- Grenet, Delarue.* — Scarlatine (La Semaine des hôp. de Paris, 2 juillet 1926).
- Herold et Tunnicleff.* — Specific streptococcus agglutinine in-
centraled scarlatinal fever (Journal Infect. Dis., n° 3,
mars 1924, p. 209).
- Hommsen.* — Contribution à l'étude de la scarlatine (München e
Mediz. Wochenschrift, 1928, p. 990-992 et 1408-1410).
- Kuhn et Worthe.* — Mediz. Klunk, 1909.
- Lamy (Maurice).* — Contribution à l'étude de la scarlatine. Thèse
de Paris, 1922.
- Lesné et Dreyfus.* — Contribution à l'étude de la réaction de
Dick (Soc. méd. des hôp. de Paris, 19 mars 1926).
- Langer.* — L'épidémie de scarlatine de Brüm (1923-1924) et les
résultats obtenus avec le sérum de convalescents (Münch.
Med. Woch., t. LXXII, 1925, p. 47).
- Lenthe (A.).* — Résultats du traitement de la scarlatine par le sé-
rum antiscarl. (Deutsche Mediz. Wochenschrift, t. LIII,
p. 1927, p. 313).
- Liverani.* — Sur la sérothérapie de la scarlatine (Giorn. med.
prat., 1928, n° 28, d'après Boll. Inst. Sieroth Milanese,
t. VIII, fév. 1929, f. 2, p. 136).
- Manoliu (E.).* — Fréquence du streptocoque hémolytique dans
l'angine scarlatineuse (Soc. Roum. biol. in C. R. Soc.
Biol., t. 95, 1926, p. 424).
- Marie.* — Le phénomène d'extinction dans la scarlatine (Presse
Méd., 17 déc. 1921).
- Martin (René).* — Contribution à l'étude de l'étiologie de la scar-
latine. Thèse Paris, 1927.
- Martin (René) et Laffaille (A.).* — Action des produits scarlati-
neux filtrés sur l'agglutinabilité des streptocoques non
scarlatineux et de divers autres microbes par le sérum

- des convalescents de scarlatine (C. R. Soc. Biol., t. 95, 1926, p. 284).
- Miravent et Chiodi.* — Préparation et titrage de la toxine scarlatineuse (C. R. Soc. Biol., t. 95, 1926, p. 811).
- Mondet.* — Contribution à l'étude de l'étiologie de la scarlatine
Thèse Paris, 1926.
- Moser.* — Über die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptokokkenserum (Wiener Kem. Woch., n° 41, 9 oct. 1902, p. 1053).
- Nesbit (C. B.).* — Journ. Am. Med. Ass., 1925, vol 84, p. 805.
- Nicolle, Conseil et Durand.* — Recherches expérimentales sur la scarlatine (Arch. Inst. Past. de Tunis, 15 sept. 1926, p. 229).
- Nicolle.* — Le streptocoque agent de la scarlatine (Ann. Inst. Past., sept. 1925).
- Nobécourt, Martin, Lafaille et Bize.* — Presse Médicale, 1928.
- O'Brien et Okell.* — The Lancet, 1925, vol. 2, p. 1327.
- Ochsenius.* — Munch. Mediz. Wochenschrift, 11 juin 1926, p. 984.
- Okell (C. C.) et Baxter (E. M.).* — Journ. of Path. and Bact., 1924, vol. 27, p. 342.
- Okell (C. C.) et Parish (M. I.).* — The Lancet, 1925, vol. 208, p. 712.
- Otto et Sukienmkova.* — Bacteriophages lysen para-aggl (Zei. f. Hyg., 101, 1923, p. 119).
- Paraf.* — Recherche sur la toxine streptococcique et la réaction de Dick (Bull. et Mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 49, n° 1, 18 mars 1925).
- La réaction de Dick au cours de la rougeole (Bull. et Mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, 19 mars 1926).
- Park et Davis.* — Treatment of scarlet fever antitoxin (Journ. of the Canadian méd. ass., 1^{er} août 1926, p. 936).

- Pollitzer.* — Presse Médicale, 27 déc. 1924.
- Ramsine.* — Sur les formes filtrables des streptocoques et la nature de la toxine de Dick (C. R. Soc. de Biologie, 94, p. 1010, 1926).
- Ramsine et Gevkovitch.* — Transformation du streptocoque hémolytique (C. R. S. Biol., 96, p. 1220).
- Robb.* — Specific antitoxin in treatment of scarlet fever (British Méd. Journ., 2 janv. 1926, p. 11).
- Rosen-Korobicina.* — Journ. Méd. Ass., 84, 1925, p. 1476).
- Sacquepée (E.), Liégeois (M.) et Fricker (I.).* — Agglutination de strept. d'orig. div. par le sérum de lapins préparés à l'aide de strept. entraînés par cult. en filtrats d'urine de scarlatin (C. R. Soc. Biol., juin 1929, t. CI, p. 381).
- Recherches sur l'agglutinabilité conférée au strept. par les filtrats de produits Scarl (C. R. Soc. de Biol., 27 avril 1929, t. C, p. 1187).
 - Sur l'aggl. des strept. scarl et chirurgicaux (C. R. Soc. de Biol., 15 juin 1929, t. CI, p. 559).
- Sacquepée et Lesbre.* — C. R. Soc. Biol., 1927, vol. 11, p. 27.
- Sacquepée, Lesbre et Bonnet.* — C. R. Soc. Biol., 1927, vol. 11, p. 29.
- Schultz et Charlton.* — Zeitschr. f. Kind., 17, 1918, p. 328.
- Sedaillan (P.).* — Thèse de Lyon, 1925.
- Sherwood.* — Journ. of. imm., p. 331.
- Stevens et Dochez.* — Studies on the biologie of streptococcus III. Agglutination and absorption of agglutinin with strept. scarl. (Journ. of. exp. med., n° 40, août 1924, p. 253).
- Studies in the biology of strept. IV. The occurrence of streptococcus scarlatinoe in convalescence and in the complication of scarlet fever (Journ. of. exp. méd., n° 40, oct. 1924, p. 993).

- Sparrow et Kaczinski.* — C. R. Soc. de Biol., 1927, vol. I, p. 1476.
- Sparrow.* — Recherches sur la scarlatine imm. active (C. R. Soc. de Biol., 94, 1926, p. 1095).
- Teissier, Duvoir.* — Scarlatine, fas. II, p. 6 (Traité de médecine de Roger, Vidal et Teissier).
- Tunicleff.* — Specif nature of the hemolytic strept. of scarl. fer (Jou. A. Med. Ass., 15 mai 1920, p. 1386).
- Todorovitch.* — La valeur thérapeutique du sérum antiscarlatineux (Anal, in Presse Médicale, 18 déc. 1926, p. 203).
- Zikowsky.* — Sur l'action curative du sérum scarlatineux concentré de Moser-Dick (Seuchenhekämpfung, t. V, 1928, p. 19).
- Zingher.* — The Dick test in normal persons and in acut and convalescent cases of scarlatet fever (Immunity result with scarlet fever toxine Journ. Am. Med. Ass., 1924).
- Further studies with the Dick test and active immunization with scarlet fever streptococcus toxine (Proc. Soc. Exp. Biol. and méd., 21, mars 1924, p. 508).
- Zlatogeroff (S.) et Derkatch (S. V.).* — Journ. infect. diseases, p. 56, 1928.
- Zlatogeroff, Kondriawrtzena et Palante.* — De Etiologie de la S. (C. R. Soc. Biol., 96, p. 1220).
- Zoëller (C.).* — La toxine streptococcique et la réaction de Dick. Leurs rapports avec la scarlatine (Paris Médical, juin 1925).
- La réceptivité et l'immunité à la scarlatine. L'intradermo-réaction à la toxine streptoc. de Dick (Bull. mém. soc. méd. hôp. P., 12 déc. 1924, p. 1696).
- Scarlatine (Presse Médicale, 1^{er} déc. 1926).
- Zoëller et Meersmann.* — Le phénomène d'agglutinabilité transmissible (C. R. de la Soc. de Biol., 96, 27 mars 1927).

Zoëller. — Le phénomène d'extinction dans la scarlatine (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôp, de Paris, 12 déc. 1924).

— Essais de sérothérapie antitoxique dans la scarlatine (Soc. Méd. des hôp., 4 fév. 1927).

